



منظمة الصحة العالمية
الكتب الإقليمية لشرق المتوسط



المركز العربي
للتحرير والترجمة والتأليف والنشر

سلسلة الكتاب الطبي الجامعي



علم الأدوية السريري

تأليف: P.N. BENNETT
M. J. BROWN

الإشراف العام
أ.د. عادل نوفل

قَدِّمُ له الأستاذ الدكتور
حسين عبد الرزاق الجزائري

المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط

ترجمة: أ.د. الأمين إبراهيم النعمة

د. عبد الناصر عمري

د. خالد حسن

مراجعة: د. ناصر بوكلي حسن



منظمة الصحة العالمية
المكتب الإقليمي لشرق المتوسط



المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

سلسلة الكتاب الطبي الجامعي

علم الأدوية السريري



mohamed khatab



منظمة الصحة العالمية
المكتب الإقليمي لشرق المتوسط



المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

علم الأدوية السريري

تأليف:

P.N. Bennett MD FRCP

Reader in Clinical Pharmacology, University of Bath, and Consultant Physician, Royal United Hospital, Bath, UK

M. J. Brown MA MSc MD FRCP

Professor of Clinical Pharmacology, University of Cambridge; Consultant Physician, Addenbrooke's Hospital, Cambridge and Director of Clinical Studies Gonville and Caius College, Cambridge, UK

ترجمة

أ.د. الأمين إبراهيم النعمة د. عبد الناصر عرين

د. خالد حسن

مراجعة

د. ناصر بوكلي حسن

الإشراف العام

أ.د. عادل نوفل

مدير المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

CLINICAL PHARMACOLOGY

NINTH EDITION

P.N. BENNETT

M. J. BROWN

This Edition of **CLINICAL PHARMACOLOGY**, 9th Edition by P.N. Bennett & M.J. Brown, is published by arrangement with Elsevier Limited, Oxford, United Kingdom.

CHURCHILL LIVINGSTONE an imprint of Elsevier Limited

© D. R. Laurence 1960, 1962, 1966, 1973,

© D. R. Laurence and P. N. Bennett 1980, 1987, 1992,

© D. R. Laurence, P. N. Bennett, M. J. Brown 1997.

© P. N. Bennett, M. J. Brown 2003 by Churchill Livingstone, Elsevier Science Limited.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without either the prior permission of the publishers or a licence permitting restricted copying in the United Kingdom issued by the Copyright Licensing Agency, 90 Tottenham Court Road, London W1T 4LP.

Standard edition ISBN 0443064806

International Student Edition ISBN 0443064814

ARABIC language edition published by ACATAP, Copyright © 2007.

هذه ترجمة مجازة من اللغة الإنكليزية للكتاب المذكور أعلاه - الطبعة التاسعة عام 2003 لمؤلفيه

Churchill Livingstone, publishing as: الصادر عن دار النشر: M. J. Brown و N. P. Bennett
Elsevier Science Limited, Copyright © P. N. Bennett, M. J. Brown 2003

جميع الحقوق محفوظة، ولا يسمح بنقل أو إعادة إخراج لأي جزء من هذا الكتاب بأي شكل كان أو بأي وسيلة ميكانيكية كانت أم إلكترونية، أو بأي طريقة من طرق تخزين المعلومات أو التصوير بدون موافقة مسبقة من دار النشر المذكورة أعلاه. حقوق الطبعة العربية محفوظة للمركز العربي للترجمة والتأليف والنشر بدمشق © 2007.

علم الأدوية السريري

ترجمة: أ.د. الأمين إبراهيم التتمة د. عبد الناصر عمري د. خالد حسن

المركز العربي للترجمة والتأليف والنشر بدمشق

ص.ب: 3752 - دمشق - الجمهورية العربية السورية

هاتف: +963 11 3334876 - فاكس: 3330998

E-mail: acatap@net.sy

Web Site: www.acatap.org

جميع حقوق النشر والطبع محفوظة

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

تقديم

الدكتور حسين عبد الرزاق الجزائري
المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط

يسعدني أن أقدم لأبنائنا الطلاب في كليات الطب والعلوم الصحية كتاباً جديداً من ((سلسلة الكتاب الطبي الجامعي))، وهو كتاب ((علم الأدوية السريري))، بعد أن صدرت قبله كتب قيمة في هذه السلسلة، نذكر منها كتاب الطب الشرعي وكتاب طب المجتمع وكتاب الغذاء والتغذية وكتاب المرجع في الفيزيولوجيا، وكتاب أساسيات علم الوبائيات، وكتاب تمريض صحة المجتمع، وكتاب الإدارة الصحية، وكتاب علم المصطلح، وكتب في التشريح والميستولوجيا وعلم الجنين. وتتواصل الجهود في البرنامج العربي لمنظمة الصحة العالمية، وهو برنامج عالمي يستضيفه المكتب الإقليمي لشرق المتوسط، ويديره الأخ الأستاذ الدكتور محمد هيثم الخياط، لإصدار المزيد من هذه الكتب في البيولوجيا (علم الحياة) والباثولوجيا (علم الأمراض) والمكروبيولوجيا والكيمياء الحيوية، ملء كامل متطلبات المنهج التعليمي، وتحديثه باستمرار. وما يميز به الكتاب الذي بين أيدينا هو أنه ثمرة لتعاون وثيق مع المركز العربي للتدريب والترجمة والتأليف والنشر، وقد حرص المترجمون الذين ينتمون إلى بلدان عربية متعدّدة هي السودان وسورية والجزائر وفلسطين، على تبسيط لغتهم وتقريرها لأبنائنا الطلاب والالتزام بمصطلحات المعجم الطبي الموحد، والله نسأل أن ينفع به، وأن يجعله منطلقاً لأبنائنا في رحاب العلوم الطبية.

الدكتور حسين عبد الرزاق الجزائري

المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية

لشرق المتوسط

التصدير

يسر المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق، وفي إطار تنفيذ مهامه القومية في تعريب التعليم العالي، أن يلبس احتياجات الجامعات العربية من الكتب والمراجع العلمية الحديثة بلغة عربية سهلة وسلسة. فمن دواعي اعتزاز المركز العربي للتعريب أن يقدم هذا الكتاب المرجع علم الأدوية السريري - الذي اقترحت ترجمته الهيئة العليا للتعريب في السودان - إلى المكتبة العربية الطبية.

ونحن إذ نصدر هذا الكتاب نتقدم من الهيئة العليا للتعريب في السودان ممثلة برئيسها الأستاذ الفاضل الدكتور دفع الله عبد الله الترابي بالشكر والتقدير على اختيارها لهذا الكتاب الطيب المميز، الذي يعد مرجعاً ضخماً لعلم الأدوية؛ الاختصاص الأساسي في كليات الطب والصيدلة وطب الأسنان.

تم إصدار هذا الكتاب بالتعاون مع المكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط بعد اعتماده ضمن سلسلة الكتاب الطبي الجامعي الصادرة عن المكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط.

يوفر هذا الكتاب علم الأدوية السريري لجميع الأطباء المختصين والصيدلة أسس تأثير أي مساق علاجي دوائي موصى به سواء من الدلائل الإرشادية الوطنية أو الدلائل الإرشادية الدولية التي تمثل الإجماع حول الممارسة الطبية الجيدة. ولهذا يعد هذا الكتاب مرجعاً طبياً للأطباء والطلاب والمهتمين بمعرفة الدواء فيما يتعلق بالتصنيف وآلية التأثير والاستجابات (دواعي الاستعمال) والمقادير والآثار الضائرة، إذ تضمن كل بحث مراجع أصيلة أو عامة حول كل معلومة.

إن التقدم المتسارع في ميدان العلوم الطبية - وخاصة في مجال الأدوية وأعدادها الهائلة التي ترد إلى السوق التجاري كل عام والتي يتعامل معها الأطباء يومياً - يحتم على واصفي الدواء أن يكونوا على اطلاع دائم ومستمر على كل معلومة تتعلق بهذه الأدوية. ومن هنا يأتي دور كتاب علم الأدوية السريري الذي يعطي - إضافة إلى مبادئ علم الأدوية والمعالجة الدوائية - حلاً لكل حالة سريرية مرضية يتوافق فيها المبدأ العام للفارماكولوجيا مع المساق العلاجي الدوائي عموماً.

ومع ذلك، يجب الأخذ بالحسبان أن المعرفة الطبية تتبدل على نحو مستمر نتيجة البحوث الجديدة، ولا سيما في مجال الدواء والمداواة. ولهذا ينصح الأطباء أن يلققوا في المعلومات المرفقة بكل عبوة دواء للتيفن من الجرعة الموصى بها، وطريقة الإعطاء ومدته، ومضادات الاستطباب، والآثار الضائرة.

يتضمن كتاب علم الأدوية السريري ثمانية أقسام تشتمل على 38 فصلاً؛ كل منها يعالج مبحثاً طبياً برأسه. يأمل المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق والهيئة العليا للتعريب في السودان والمكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط أن يحقق هذا الكتاب غايته النبيلة في تقديم الجديد في الطب بلغة عربية سهلة وسلسة تساعد أبناءنا الطلبة على استيعاب وتمثل المعلومات الطبية تمهيداً لتوطيئها وإضافة الجديد إليها عند الدخول في مجال البحوث والدراسات.

وبغية أن يكتب النجاح للنهضة العربية المعاصرة لابد أن يؤخذ في الحسبان أن التعلم باللغة الأم، اللغة العربية، هو الذي يؤسس لنهضة شاملة يكون فيها الإنسان العربي الذي يتعلم ويفكر ويدع بلغته الأم هو حجر الأساس في هذه النهضة.

والله ولي التوفيق.

أ.د. عسادل نوفل

مدير المركز العربي

للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

التمهيد Preface

من أجل أن نرضى أنت وأنا، يرجى قراءة هذا التمهيد¹

الأستاذ الدكتور لورانس D. R. Laurance هو إما مؤلفاً منفرداً أو مؤلفاً بالمشاركة لهذا الكتاب المدرسي منذ الطبعة الأولى عام 1960 وحتى طبعة الثامنة عام 1997. وهذه حياة مديدة لأي كتاب مدرسي. وإن إنجازها يحمل شهادة على أسلوب عرض روحي فيه أن يكون هذا الكتاب واضحاً ومقروءاً، وليبقى مستحواً على اهتمام قرائه به، حيث يمنحهم معلومات حول موضوع كان معقداً وملتبساً في وقت ما. ولما كان الأستاذ لورانس قد انسحب من المشاركة الفعالة في هذا الكتاب فهذه فرصة لتقديم الشاء والتقدير له في هذه الطبعة التاسعة والإشادة بمآثره كمؤلف ومبدع أصيل لهذا الكتاب ومساندته على مدى أربعة عقود، بحيث صار كتاب علم الأدوية للورانس، المعين والناصح والرفيق لأجيال من الطلبة والأطباء الذين يسعون إلى الإرشاد في هذا الحقل الميداني.

يتناول هذا الكتاب القواعد العلمية وممارسة المعالجة الدوائية. وهو مخصصاً لطلاب الطب والأطباء، وفي الواقع لأي شخص متغنى بالمعالجة الدوائية ووصف الأدوية اعتماداً على اليبينات والبراهين.

زيادة نطاق وسرعة ابتكار الدواء. يواجه الأطباء في حياتهم المهنية الآن بالتعامل مع أدوية جديدة حتى عليهم - أدوية تقوم بأشياء جديدة وأخرى تقوم بالأشياء القديمة نفسها ولكن بطريقة أفضل؛ سوف تُلغى مع الزمن تلك الأدوية التي كانت مألوفاً أثناء التدريب.

نحن لا نكتب لقراء مثلنا فقط، ممن لديهم اهتمام خاص في علم الأدوية. وإنما نحاول جعل علم الأدوية سهوياً لسن

كانت اهتماماتهم الأولية واقعة في مكان آخر ولكنهم يدركون بأنهم يحتاجون لبعض المعرفة في علم الأدوية إذا ما ترئب عليهم واجب أخلاقي وقانوني لجهة رعاية مرضاهم. نحاول أن نغيرهم بما يحتاجون إلى معرفته دون إرهاقهم بمعلومات غير متعلقة بالموضوع ونحاول جعل الأمر ممتعاً. إننا جديون جداً، لكن الجدية لا تتطلب الوقار دائماً إلى حد الإرهاق. ولقد قال أحد المؤلفين، وهو شاعر وناقد أنه كان يحكم على الكتاب في الأدب القصصي كالتالي: هل استطعت أن أقرأه؟ وإن استطعت، هل اعتقدت به؟ وإذا اعتقدت به، هل كنت حريصاً ومهتماً به، وما هي نوعية حرصي، هل دام هذا الحرص؟² يفترض بنا مقدماً التوفيق إلى إشباع معايير الخيال ولكننا كنا واعين لذلك في إنتاج هذا الكتاب.

نأمل من جميع واصفي الأدوية امتلاك الحكمة وأن يضعوا في أذهانهم أن توقعات المرضى والمجتمع منهم قد أصبحت أكثر تطلباً على نحو عام. وأن الأطباء الذين يصفون الأدوية اعتباطاً أو بدون مبالاة يُواجهون الآن بأكثر من مجرد الانتقاد المتزايد، إذ يتعرضون أيضاً إلى الاتهامات القانونية المدنية (وحتى الجنائية). تعتمد مقدرة تدبير التطورات الجديدة الآن، أكثر من أي وقت مضى، على سعة إدراك مبادئ علم الأدوية. هذه المبادئ ليست صعبة المنال وليست كثيرة بحيث لا تُحيط حتى أكثر الأطباء انشغالاً الذين يأخذون على عاتقهم مسؤولية إدخال الأدوية المصنعة في أجسام مرضاهم.

توجد مبادئ علم الأدوية والمعالجة الدوائية في الفصول 1-8 وهي مطبقة في الفصول الاختصاصية اللاحقة بحيث تقدم حلاً موجزاً ومعقولاً لمشكلة مواءمة المنفعة السريرية العملية مع مراعاة المبادئ التي تستند عليها الممارسة السريرية. يصعب إقرار مقدار التفاصيل التقنية العملية التي يمكن

¹ القديس فرنسيس الساليزي St. Francis of Sales تمهيد للدخول في حياة الرّوع.

² فيليب لاركين Philip Larkin 1922-1985.

تضمنها. وعادة ما يكون الخطر كامناً ومعاصراً يومياً، عندما تكون الممارسات العلاجية معقدة، ومثال ذلك الصدمة التأقية anaphylactic shock، حيث تُوفّر تفاصيل أكثر في مجموعة من مواقع - ويب web-sites التي تدون آخر النصائح؛ قد تُعطي، تفاصيل قليلة أو لا تُعطي حول المعالجة التي توصف من قِبَل الاختصاصيين فقط، مثل الأدوية المضادة للسرطان anticancer drugs والأوكسيتوسين، الهرمون المعجل للولادة بالوريد i.v.oxytocin. ولكن يفضل دائماً، استشارة كميّات الوصفات formularies، والدلائل الإرشادية المجازة approved guidelines، أو النشرة المعاصرة للمصنّعين manufacturers current literature، خاصة مع الأدوية الحديثة، إذ قد لا تكون مألوفة من قِبَل الواصِف prescriber.

استعمال هذا الكتاب. يُعنى الطلاب، أو ينبغي أن يُعنى الطلاب، بفهم وتطوير الموقف الرشيد والناقد حيال المعالجة الدوائية، ولهذا لا بد من أن يهتموا بأنفسهم بكيفية عمل الأدوية وكيف تتأثر مع المرض وكيف يُستحصل على بُنة التأثير العلاجي وتقييمها. ويجب عليهم عند هذه النقطة الأخيرة القراءة الانتقائية وأن لا يعيقوا أنفسهم بمحاولات حفظ قوائم الأدوية البديلة alternative والجرعات والفروق الصغيرة بينها، إذ أن ذلك غير مطلوب منهم البتة ولا يطلب منهم أبداً في الفحوص examinations. لذلك، فالتص غير مثقل بالقوائم المنهكة من المستحضرات التي توجد في كُتُب الرسفات الطبية، ومع ذلك فإنه من المأمول وجود ما يكفي من المستحضرات في هذا الكتاب لتغطية وصف العديد من الأدوية الروتينية، وقد ضُمّن العديد من الأدوية لمجرّد استعراضها.

دور ومَنزلة الكتاب المدرسي. بغية أن يكون الكتاب دليلاً ومرشداً مفيداً حول استعمال الدواء فيجب أن يقدّم استنتاجات ونصائح مفيدة. إذا كان يتوجب أن يكون الكتاب بحجم معقول، فغالباً ما يتوجب حذف مسافات

التأثير المقبولة البديلة. ينبغي أن يستند ما يُوصى به، على بُنة سليمة أينما توجد هذه البُنة وعلى تقييم لآراء الخبراء عندما لا توجد البُنة السليمة.

يتأثر انتقاء الأدوية على نحو متزايد بالدلائل الإرشادية التي تنتجها الجمعيات societies الاختصاصية والهيئات الوطنية national bodies. وقد قمنا بتوفير المراجع أو أشرنا إليها على أنما تمثل الإجماع حول الممارسة الأفضل في حالات خاصة. ويفترض أن يملك القارئ، بالمقابل، كُتُب الوصفات الطبية المحلي أو الوطني، الذي يوفر إرشاداً حول التوافر availability، بما في ذلك الجرعات، لجال عريض من الأدوية. ولكن ممارسة المداواة therapeutics من قِبَل أطباء مُتَورين على نحو ملائم ودوي ضمير حي يعملون في مواقع مصحوبة بمضاعفات مرض داغل intercurrent disease [مرض يحدث أثناء الإصابة بمرض سابق]، وبوجود فروق استقلالية أو شخصية، فإن هذه الممارسة تكتنّف تحديات أبعد من الامتثال الحازم للتوصيات المنشورة. إن دور الكتاب المدرسي هو توفير قبول لفهم أسس مساق المعالجة الموصى به بحيث يمكن إنجاز النتيجة المثلى بالانتقاء والاستعمال المستترين للأدوية.

دليل القراءة الإضافية. تتضمن نهاية كل فصل بصفة عامة بضعة مراجع للأوراق العلمية الأصلية، ومقالات مرجعية للمحررين ومقالات مراجعة review articles من عدد صغير من المجلات المنشورة باللغة الإنكليزية كذلك التي تتوفر في معظم مكتبات المستشفيات بغرض تمكين أي شخص، وفي أي مكان، من الإتاحة والوصول للنشرة الأصلية وتكوين رأي مُستتر، وأيضاً لتوفير المتعة وأحياناً التسلية. تُحفّز القراءة على انتقاء العنوان الذي يبدو هاماً ومن ثم قراءة المقال article. لا نحاول توثيق جميع المعطيات التي نصوغها، فقد يكون هذا مستحيلاً في كتاب بهذا الحجم.

Bath, Cambridge

P.N.B.

2003

M.J.B.

وداعاً Farewell

لأقف جانباً. ولقد رأيت العديد جداً من الأكاديميين المستين ممن باتوا عاجزين، أو غير راغبين، بالاعتراف بأنهم لم يعودوا محملاً كما كانوا من قبل وأنهم أصبحوا عائقاً لوملائهم الأحدث عمراً، الذين غالباً ما يكونوا لطفاء ويستحقون تنويرهم؛ رغم أنهم يثرثرون على أساتذتهم خلف ظهورهم. لقد قررت منذ زمن طويل أنه يتوجب عليّ ألا أنضم لتلك المجموعة، وأمل أني قد تخطيت ذلك.

ربما كان الثواب الأعظم لي هو لطافة الناس من جميع أرجاء العالم الذين تكللوا عناء الاتصال بي، فهم لم يستفيدوا فحسب، بل استمتعوا بالفعل، من قراءة كتاب علم الأدوية السريري.

لقد تبدلت شهرة كتاب علم الأدوية السريري كثيراً منذ عام 1957 عندما حملت قلبي، وأتمنى النجاح لخلفائي من بعدي.

د. لورانس D R Laurance، أستاذ متقاعد في علم الأدوية والمداواة Professor Emeritus of Pharmacology and Therapeutics، الكلية الجامعية في لندن University College London.

ترجع بداية هذا الكتاب إلى عام 1957 عندما، كنت في ذلك الوقت المحاضر الأقدم في قسم الفارماكولوجيا pharmacology وفي قسم المداواة في الكلية الجامعية والمدرسة الطبية في لندن، قلتُ لأستاذ المداواة إنه لا يوجد كتاب حول علم الأدوية السريري Clinical Pharmacology أستطيع أن أوصي به طلابنا في كلية الطب للرجوع إليه. فأجاب: إذا كان الأمر هكذا فينبغي عليك أن تقوم بكتابة مثل هذا الكتاب. لقد ساورتني الشكوك بأنني أستطيع إنجاز هذه المهمة. ولقد ذهب معي إلى أقرب ناشر للكتب الطبية medical ublisher حيث جرى توقيع العقد فوراً. فلولا هذا الإلحاح والدعم المؤيد من قبل Max Rosenheim (الذي أصبح فيما بعد اللورد Lord Rosenheim of Camden ورئيس الكلية الملكية لأطباء لندن Royal College of Physicians of London) لما تجسّد هذا الكتاب في طبعته الأولى عام 1960. وقد صدر منذ ذلك التاريخ وحتى الآن ثمان طبعات من هذا الكتاب، وقد قمت بذلك إما منفرداً أو بالمشاركة مع غيري ممن أقدم لهم الشكر والعرفان. وأما الآن وبعد أكثر من 40 عاماً مع هذا الكتاب، وبعد أن أصبحت في الثمانينيات من عمري، فإن الوقت قد حان

المشاركون Contributors

Christopher R Lovell MD FRCP

Consultant Dermatologist, Royal United Hospital,
Bath, UK

Chapter 16. Drugs and the skin

G R Park MD, DMedSci

Director of Intensive Care Research, Addenbrooke's
Hospital, Cambridge, UK

J Grewal MBBS

SHO, The John Farman Intensive Care Unit,
Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

Chapter 17. Pain and analgesics

Jerry Nolan FRCA

Consultant in Anaesthesia and Intensive Care,
Royal United Hospital, Bath, UK

Chapter 18. Anaesthesia and neuromuscular block

**Simon J C Davies MA (Oxon), MBBS (Lond),
MRCPsych**

Clinical Research Fellow, University of Bristol,
Bristol, UK

Sue Wilson PhD

Research Fellow, University of Bristol, Bristol, UK

**David J Nutt MB BChir, MA, DM, FRCP,
FRC Psych, FMedSci**

Professor of Psychopharmacology, Head of the
Department of Clinical Medicine,
Dean of Clinical Medicine and Dentistry,
University of Bristol, Bristol, UK

Chapter 19. Psychotropic drugs

D Bateman MD FRCP

Consultant Neurologist, Royal United Hospital
NHS Trust, Bath, UK

*Chapter 20. Epilepsy, parkinsonism and allied
conditions*

**Kevin M O'Shaughnessy MA, BM, BCh, DPhil,
FRCP**

University Lecturer in Clinical Pharmacology and
Honorary Consultant Physician, Addenbrooke's
Hospital, Cambridge, UK

لا يمكن لشخصين أن يُعطيا الميدان كاملاً في المعالجة
الدوائية انطلاقاً من معرفتهما وخبرتهما الذاتية. لقد دَعَوْنَا
خبراء مختارين، لأول مرة في هذه الطبعة التاسعة، لمراجعة
الفصول في حقول اختصاصهم. ولقد أعطوا الحرية المطلقة في
الإضافة على النص الموجود أو حذفه أو تحسينه حسبما يرونه
مناسباً. وبالنتيجة، تُظهر بعض الفصول تبدلات ملموسة عن
الطبعة الثامنة، فقد أضيف إلى جميع هذه الفصول الكثير من
إسهامات أولئك الخبراء ومعرفتهم. ونحن مدينون لهم جداً.
وهم:

**Nigel S Baber BSc, FRCP, FRCPEd, FFPM, Dip Clin
Pharmacol**

Head of Renewals, Reclassification and Patient
Safety, Medicines Control Agency, London, UK and
Visiting Professor, Queen Mary and Westfield
College, University of London, London, UK

Chapter 3. Discovery and development of drugs

Chapter 4. Evaluation of drugs in man

Chapter 5. Official regulation of medicines

Chapter 6. Classification and naming of drugs

Mark Farrington MA, MB, BChir, FRCPath
Consultant Microbiologist, Addenbrooke's
Hospital, Cambridge, UK

Chapter 11. Chemotherapy of infections

Chapter 12. Antibacterial drugs

Chapter 13. Chemotherapy of bacterial infections

*Chapter 14. Viral, fungal, protozoal and helminthic
infections*

Nicola J Minaur BSc, MB ChB, PhD
Specialist Registrar in Rheumatology, Royal National
Hospital for Rheumatic Diseases, Bath, UK

Neil John McHugh MB, ChB, FRACP, MD, FRCP
Consultant Rheumatologist, Royal National
Hospital for Rheumatic Diseases, Bath, UK

*Chapter 15. Inflammation, arthritis and nonsteroidal
anti-inflammatory drugs*

Charles R J Singer BSc, MB, ChB, FRCP, FRCPATH
Consultant Haematologist, Royal United Hospital,
Bath, UK

Chapter 30. Neoplastic disease and immunosuppression

Michael Davis MD FRCP, Consultant
Gastroenterologist, Royal United Hospital, Bath,
UK

Chapter 31. Stomach, oesophagus and duodenum

Chapter 32. Intestines

Chapter 33. Liver, biliary tract, pancreas

D C Brown MD, MSc, FRCP
Consultant Endocrinologist, Cromwell Hospital,
London, UK

*Chapter 34. Adrenal corticosteroids, antagonists,
corticotrophin*

*Chapter 35. Diabetes mellitus, insulin, oral
antidiabetes agents, obesity*

Chapter 36. Thyroid hormones, antithyroid drugs

Chapter 37. Hypothalamic, pituitary and sex hormone

Chapter 38. Vitamins, calcium, bone

*Chapter 21. Cholinergic and antimuscarinic
(anticholinergic) mechanisms and drugs*

Chapter 22. Adrenergic mechanisms and drugs

*Chapter 23. Arterial hypertension, angina pectoris,
myocardial infarction*

Chapter 24. Cardiac arrhythmia and cardiac failure

Chapter 25. Hyperlipidaemias

Chapter 26. Kidney and urinary tract

Chapter 27. Respiratory system

Andrew Grace PhD, FRCP, FACC
Consultant Cardiologist, Papworth Hospital,
Cambridge, UK

Chapter 24. Cardiac arrhythmia and cardiac failure

Charles R J Singer BSc, MB, ChB, FRCP, FRCPATH
Consultant Haematologist, Royal United Hospital,
Bath, UK

Chapter 28. Drugs and haemostasis

Chapter 29. Cellular disorders and anaemias

Pippa G Corrie PhD, FRCP
Consultant and Associate Lecturer in Medical
Oncology, Addenbrooke's Hospital and University
of Cambridge, Cambridge, UK

كلمة شكر Acknowledgements

يرجع معظم ما قد يستحقه هذا الكتاب من جدارة إلى كرم الذين ذكرنا أسماءهم سابقاً وإلى آخرين كثيرين لم نذكرهم والذين وضعوا معرفتهم وخبرتهم العملية تحت تصرفنا في استعمال الأدوية drugs. نأمل أن يكون هذا الشكر الجماعي مقبولاً. إذ إن النسيان من طبع الإنسان. إضافة لذلك، إننا نشكر المؤلفين والناشرين الذين سمحوا لنا بالاعتباس المباشر من كتاباتهم مقروناً بسماحة أنفسهم. وإذا كنا قد غفلنا عن أي شكر توجب علينا تقديمه فلسوف نتدارك ذلك بقدر ما يمكننا حالما نستطيع.

P.N.B
M.J.B

مرة أخرى، نُعبر عن العرفان بالجميل للذين أعطونا، وعن طيب خاطر، وقتهم وطاقاتهم لتزويدنا بالحقائق والآراء القيمة في هذه الطبعة وفي الطباعات الماضية، وهم بصفة أساسية: Dr. E S K Assem, Dr Stella Barnass, Dr. N B Bennett, Dr. Noeleen Foley, Dr. Shcila Gore, Professor J Guillebaud, Professor D H Jenkinson, Dr. H Ludlam, Professor P J Maddison, Dr P T Macgee, the late Professor Sir William Paton, Professor B N C Prichard, Dr. J P D Reckless, Dr Catriona Reid, Dr. Andrew Souter, Professor P L Weissberg. وقد عبرنا أيضاً عن الشكر في الأماكن المناسبة.

ملاحظة من المؤلفين والناشر Note from the authors and publisher

من الجرعة الموصى بها، وطريقة الإعطاء ومدته، ومضادات الاستطباب. ومن مسؤولية الطبيب الممارس، المستند إلى الخبرة والمعرفة بالمريض، تحديد مقدار الجرعات dosages والمعالجة الأفضل لكل مريض إفرادياً. ولا يتحمل الناشر ولا المؤلفون أي مسؤولية حول أي إصابة و/أو ضرر للأشخاص أو الممتلكات ينشأ عن نشر هذا الكتاب.

تتبدل المعرفة الطبية الآن على نحو مستمر. ويجب إتباع محادير المأمونية المعيارية، لكن لما كانت البحوث الجديدة والخبرة السريرية قد وسعت معرفتنا، أصبحت التبدلات في المعالجة treatment والمعالجة الدوائية drug therapy ضرورية أو ملاحمة. يُنصح القراء بتدقيق معلومات المنتج الأكثر معاصرة والمقدمة من قبل مُصنِّع كل دواء يُعطى، وذلك للتيقن

المحتويات Contents

التفصّل III

التصدير IV

التمهيد V

وداعاً VII

المشاركون IX

كلمة شكر XI

ملاحظة من المؤلفين والناشر XI

القسم 1

العموميات

1. موضوعات في المعالجة الدوائية 3
2. علم الأدوية السريري 43
3. اكتشاف الأدوية وتطويرها 47
4. تقييم الأدوية عند الإنسان 57
5. التنظيم الرسمي للأدوية 81
6. تصنيف الأدوية وتسميتها 93

القسم 2

من علم الأدوية إلى علم السموم

7. علم الأدوية العام 101
8. التأثيرات غير المرغوبة والتفاعلات الدوائية الضائرة 157
9. التسمّم، الجرعة المفرطة، الدُرياقات 177
10. الاستعمال غير الطبي للأدوية 195

القسم 3

العدوى والالتهاب

11. المعالجة الكيميائية للعدوى 237

12. الأدوية المضادة للحرثيم 253

13. المعالجة الكيميائية للعدوى الجرثومية 281

14. العدوى الفيروسية والفطرية والأولية والبدوية 305

15. الالتهاب، التهاب، ومضادات الالتهاب

- غير الستيرويدية 333

16. الأدوية والجلد 359

القسم 4

الجهاز العصبي

17. الألم والمُسكنات 385
18. التخدير والإحصار العصبي العضلي 415
19. الأدوية النفسية التأثير 439
20. الصرع، الباركنسونية والحالات المرتبطة بها 493

القسم 5

الأجهزة القلبية الرئوية والكلى

21. الدوية والآليات كولينية الفعل والمُصادة للمُسكارين (المضاد للفعل الكولينسي) 517
22. الآليات الأدرينية والأدوية 533
23. فرط ضغط الدم الشرياني، الذبحة الصدرية، واحتشاء عضل القلب 549
24. اضطراب النظم القلبي والفشل القلبي 591
25. فرط شحميات الدم 617
26. الكلية والسبيل البولي التناسلي 627
27. الجهاز التنفسي 649

القسم 6

أمراض الدم والأورام

28. الأدوية والإرقاء 671

29. الاضطرابات الخلوية وحالات فقر الدم 697

30. المرض الورمي وكبت المناعة 715

القسم 7

الجهاز المعدي المعوي

31. المريء، المعدة، والإثنا عشري 741

32. الأمعاء 757

33. الكبد، السبيل الصفراوي، البنكرياس 771

القسم 8

الجهاز الصملاوي، الحالات الاستقلابية

34. الكورتيكوستيرويدات الكظرية، الماهضات، المرجحة

القشرية 785

35. السكري، الأنسولين، العوامل المضادة للسكري الفموية،

السمنة 803

36. الهرمونات الدرقية، الأدوية المضادة للدرقية 827

37. الهرمونات الوطائية، النخامية والجنسية 837

38. الفيتامينات، الكالسيوم، العظم 869

GENERAL

عموميات

Topics in drug therapy

موضوعات في المعالجة الدوائية

The therapeutic situation **الوضع العلاجي**

نَعَدُ السموم Poisons في جرعاتها الصغيرة أفضل الأدوية؛ كما تكون الأدوية المفيدة سامة في جرعاتها الكبيرة جداً (William Withering، مكتشف الديجيتال، 1789).

يزيد استعمال الأدوية¹ من سعادة البشر بإزالتها أو كبحها (تثبيطها) suppression للأمراض وأعراضها symptoms وتحسينها لجودة الحياة بطرق أخرى، وتُعَدُّ أمراً جدياً لا يكتنف أموراً تقنية فحسب بل يكتنف قضايا نفسية واجتماعية أيضاً.

إن المنافع الرئيسية، والإجمالية من الأدوية الحديثة هي تحسين جودة الحياة (التي تقاس بصعوبة)، والتي تتجاوز ذلك إلى كمية الحياة (التي تقاس بسهولة)².

¹ عرفت المجموعة العلمية لمنظمة الصحة العالمية الدواء بأنه أي مادة أو مُشَجَّح يستخدم بقصد تعديل أجهزة فيزيولوجية أو حالات مرضية أو استقصائها بعية متبعة مشاوار الدواء؛ وحسب تقرير منظمة الصحة العالمية WHO 1966 Technical Report Serie no.341.7 يكون التعريف الأمثل دقة للدواء بأنه "المادة التي تبدل النظام البيولوجي بتأثيرها معه". والدواء drug هو مادة كيميائية معدة تُشكّل المكوّن العنق من الدواء Medicine (مادة أو مزيج من مواد مستخدمة لاسترداد restoring الصحة أو حفظها Preserving) فقد يسمي الدواء medicine مواد أخرى حديثة لإيقاف بشكته الثابت للمريض وبما يلائمه. ويستخدم هذان المصطلحان كثيراً أو قليلاً على نحو متبادل في هذا الكتاب. إن استعمال كلمة "دواء drug" الذي يشير فقط إلى المادة المؤدية harmful، أو الخطيرة dangerous أو الإدمانية هو إساءة استعمال abuse addictive كلمة محترمة ومفيدة.

² ضع الحسبان، على سبيل المثال، العدد الإجمالي في العالم من برّح ع

المُلخَص

تكتنف المعالجة الدوائية أموراً أبعد من المظاهر الفارماكولوجية العلمية والحازمة في الأدوية. وتتضمن أموراً كثيرة تتعلق بوصفي الأدوية أنفسهم وبالمرضى

• للوضع العلاجي

– المرض العلاجي المنشأ Iatrogenic Disease

– المنافع والاختطارات Benefits and risks

– الرؤية العمومية حول الأدوية والوصافين

– الانتقادات حول الأدوية الحديثة

– الإصابة للمُحْدَثَة بالدواء Drug-induced injury

– الطب المُتَمِّم Complementary medicine

• وصف الدواء واستهلاكه واقتصادياته

– أسباب أخذ القصة للدوائية Drug history

– احتواء التكلفة Cost- containment

– تكرار الوصفات Repeat prescriptions

– التحذيرات والموافقات المُسْتَكْبِرَة Warning and consent

– المخاطر العائنية على الوصافين

– كتيبات الوصفات والدلائل الإرشادية والأدوية الأساسية

• الامتثال أو للمطاعة – المريض والطبيب

• الأدوية الغُفْل Placebo medicines

• اقتصاديات الدواء Pharmacoeconomics

• المُداوَة الذاتية self-medication

للملحق 1: قائمة منظمة الصحة العالمية للأدوية الأساسية

الملحق 2: الوصفة Prescription.

ولذا نبدأ هذا الكتاب بسلسلة من المقالات essays حول موضوعات نعتقد بأهميتها.

تعدّ الأدوية Medicines جزءاً من مسيرة حياتنا منذ الولادة حيث ندخل هذا العالم بمساعدة الأدوية drugs، وحتّى الموت إذ تساعدنا هذه الأدوية أو تساعد معظمنا على الرحيل بالحد الأدنى من الضائقة distress وربما مع بقيّة من الكرامة dignity. وتُنظّم الأدوية خصّوصتنا fertility بين هذين الحدثين. ونحن نتجه نحو تنسي مثل هذه الاستعمالات السليمة للأدوية.

ولكن في أثناء الفترات الباقية، تعاني العائلة المتوسطة من المرض يوماً من كل أربعة أيام، وكذلك يعاني الرجل من الطبقة "العفيرة - المتوسطة" ما يقارب مرضاً واحداً مهدداً للحياة ما بين العشرين والأربعين عاماً من العمر، من 20 مرضاً مسبباً للعجز disabling (على نحو متقطع)، ومن 200 مرض غير مسبب للعجز ومن 1000 نوبة أو نائبة مصحوبة بأعراض symptomatic episodes إذ يمكن توقّع أن يصاب الشخص المتوسط في الولايات المتحدة الأمريكية بحوالي 12 عاماً من سوء الصحّة على مدى متوسط عمره³. وتقوم الأدوية بدور رئيسي في هذه الحالات. ففي أي لحظة يتناول 40 - 50% من البالغين [المملكة المتحدة UK] دواءً موصوفاً⁴.

ينبغي أن يراعي الأطباء قبل المعالجة الدوائية لأي مريض الأمور الثمانية التالية.

1. ما إذا كان ينبغي عليهم التداخل مع المريض بالطلق، وإن

معاينهم أو تجري ولقيتهم من أيام العمليات يومياً بواسطة المُشعّات anesthetics (الموضعي local والعامة general) وبواسطة المسكّات analgesics، من دون أن ننسى أن طبيب الأسنان dentistry لم يعد يشرّ الرعب بفضل هذه الأدوية. حتى لدى الأشخاص الأكثر رزانة كما كان ساداً في القرون الماضية.

³ وردت في: Anderson JAD (ed) 1979, Self medication. MTP Press, Lancaster, USA Public Health Service 1995

⁴ George CF 1994 Prescribers Journal 34:7 بين لنا الصرر الحاصل في كل لحظة أنه صرر صاعق من الناحية الإحصائية، مما يشجع الفعاليات لصناعة الصيدلانية الدولية التنافسة ويحفّز كثيراً، إذ تعدّ أسواق الأدوية صخمة وجبارة.

كان كذلك.

2. ما هو التبدّل الذي يأملون إنجازه في حالة المريض.
3. هل الدواء الذي يعتمرون استعماله هو الأقدر على إحداث هذا التبدّل.
4. كيف يعرفون متى يحدث ذلك التبدّل.
5. هل يستطيعون إعطاء الدواء بطريقة يصل فيها إلى التركيز الصحيح في المكان والزمان الصحيحين ولمدة صحيحة.
6. ما التأثيرات الأخرى التي قد يمتلكها الدواء وفيما إذا كانت مؤذية harmful.
7. كيف يقررون إيقاف إعطاء الدواء.
8. فيما إذا كانت أرجحية المفعة وأهميتها تفوق أرجحية الضرر damage وأهميته، أي اعتبار المنفعة مقابل الاختطار risk، أو النجاعة efficacy، مما يتعلق بالأمنية safety.

تكتف المعالجة الدوائية حرصاً شديداً أكثر من مجرد اسم الدواء مع اسم المرض، وتتطلب المعرفة، والمحاكمة، والمهارة، والحكمة، وفوق كل ذلك الإحساس بالمسؤولية.

يستطيع الكتاب توفير المعرفة، ويستطيع المساهمة في صياغة المحاكمة judgement؛ لكنه قلماً يمنح المهارة والحكمة، اللتين تُعدّان حصيلة مجهود المعلمين أو الزملاء مثلاً، أو بالخبرة أو بالسليقة أو باكتساب هذه القدرات.

ومن الخلق أن المرضى لا يعالجون في الفراغ وأنهم يستجيبون لتنويع من القوى الدقيقة المحيطة بهم إضافة لتأثير الدواء العلاجي النوعي⁵. فعندما يُعطى المريض دواءً ما، فإن استجاباته ستكون محصلة للعديد من العوامل.

- التأثير الديناميكي الدوائي Pharmacodynamics للدواء والتأثيرات interactions مع أدوية أخرى قد تُؤخّذ أيضاً من قبل المريض.
- الحرائك الدوائية Pharmacokinetics للدواء وتعديله في الجسم بسبب المؤثرات الوراثية genetic، أو الأمراض، أو بسبب أدوية أخرى.
- الحالة الفيزيولوجية للعضو الانتهائي end-organ، فيما لو

⁵ Sherman L J1959 American Journal of Psychiatry 116: 208

كانت فعاليته زائدة على سبيل المثال، أو دون الحالة الطبيعية.

- فعل الدواء، الذي يتضمن طريق الإعطاء ووجود الطبيب أو غيابه.
- مزاج الطبيب، وشخصيته، ومواقفه attitudes وقناعاته beliefs.
- مزاج المريض، وشخصيته، ومواقفه وقناعاته.
- ما قاله الطبيب للمريض.
- خبرة المريض السابقة مع الأطباء.
- تقصير المريض لما يتناوله من أدوية وما يتوقع حدوثه كنتيجة.
- البيئة الاجتماعية سواء أكانت داعمة أم مُحِبِّطة.

وتفاوتت الأهمية النسبية لهذه العوامل وفقاً للظروف. فالمرضى غير الواعي المصاب بالتهاب سحايا بالمكورات السحائية meningococcal meningitis يفقد للعلاقة الشخصية مع الطبيب، بينما يمكن التأثير على المرضى اليقظين المصابين بالأرق والقلق anxiety بسبب عجزهم عن القيام بأعباء مسؤولياتهم العائلية بوساطة الطبيب عبر تأثره مع شخصياتهم الدنية بمقدار يعادل ما يوصفه لهم من مميزات القلق anxiolytics؛ وهذا ينطبق على كابتات الشهية appetite suppressants لدى المرضى الذين أدمنوا الطعام food addicts.

قد يلجأ الطبيب للاستعمال الواعي لجميع هذه العوامل - المدرجة آنفاً - في الممارسة العلاجية. ولكن يبقى ذلك غير كافٍ لتحسين المرضى، ولابد من معرفة لماذا لا يتحسنون. لأنه ينبغي إعطاء الأدوية القوية فقط عند وجود حاجة لتأثيراتها الديناميكية فعلاً؛ لقد حدثت العديد من التفاعلات الضائرة بسبب أدوية لم تكن لها حاجة بالواقع، والتي تتضمن بعض التفاعلات الضائرة الوحيدة severe بما يكفي للتسبب بالإدخال إلى المستشفى.

يمكن أن تعمل الأدوية على نحو جيد Drug can do good

قد تدنو هذه الجودة مبتدلة طبيياً في كثير من الأحيان، كاستعمالها لتحجّب لينة مؤرقة في فندق صاحب بالضحيح أو لتحجّب الارتباك الاجتماعي من غثيث أنف عزيز سبه أرجية

طلع فصلية (حمى الكلا Hay-fever). لكن مثل هذه المافع الدوائية ليست مبتدلة بالضرورة بالنسبة لتناولي الدواء، الذين يهتمهم أن يكونوا في أفضل حالاتهم في الأمور الهامة، سواء في العمل، أو اللهو pleasure أو الهوايات أو الرغبات، أي مع جودة الحياة.

وقد تكون تلك الجودة منقذة للحياة بالمعنى الحرفي للكلمة، كاستعمال الأدوية في عداوى infections حادة خطيرة (التهاب رئوي pneumonia، إثنان دموي septicemia) أو للوقاية من نشوء عَجَر أو تدهور للحياة بسبب الربو asthma الوخيم، أو بسبب الصرع epilepsy أو بسبب العمى blindness الناجم عن الزرق glaucoma.

يمكن أن تعمل الأدوية على نحو ضار

Drug can do harm

قد يكون هذا الضرر تافهاً نسبياً، مثل الحُمَار hangover الناتج عن دواء منوم hypnotic أو الصداع headache العابر بسبب استعمال ثلاثي نترات العليسيريل glyceryl trinitrate لمعالجة الذبحة angina.

وقد يكون الضرر مُخَرِّباً - للحياة life-destroying، مثل الموت المفاجئ والناذر إثر حقن البسيلين، الذي ينظر إليه حقاً كأحد المضادات الحيوية antibiotics المأمونة جداً. أو تخريب جودة الحياة عندما يلزم أحياناً استعمال أدوية فعالة في التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis (ستيرويدات قشر كُطْرِيَّة adrenocorticosteroids، بيسيلامين penicillamine، وفي داء باركنسون Parkinson's (ليفودوبا levodopa).

ثمّة اختطارات بسبب تناول الأدوية مثمناً توجد اختطارات بسبب التغذية ووسائل النقل transport. وثمة اختطارات من عدم تناول الأدوية عند حاجتها، كما توجد اختطارات بسبب عدم تناول الغذاء أو عدم استعمال وسيلة النقل عند الحاجة إليها.

لا تستند النجاعة Efficacy والمأمونية safety على مجرد البيئة الجزئية للدواء. لذا ينبغي للأطباء اختيار ما يستخدمونه من الأدوية وتطبيقه على نحو سليم، ليس بما يتعلّق بخواصها فحسب، بل بحسب المرضى وأمراضهم أيضاً. ومن ثم يجب

المرض المُحدث بواسطة - الطبيب (العلاجي المنشأ)

PHYSICAL - INDUCED (IATROGENIC) DISEASE

إن أكثر الأفعال حزياً في المداواة هي إصابة المريض بالعجز القليل أو المعاناة من الاضطراب المقيد للذات، فضلاً عن القتل الفعلي للمريض. ولا تندر مثل هذه الأمراض العلاجية المنشأ⁶ iatrogenic، التي تحدثها المعالجة المضلّة.

يُسبب الأطباء المتطرفو المراج ضرراً أقل بعدم العلاج مقارنة مع الأطباء المغمورين بالتعاؤل المفرطين عمداً في إعطاء الأدوية للمرضى. فلا تُعطى الدواء إذا كنت في شك من إعطائه، أو عند عدم إعطائه لشخص سيتحسن حالاً بدونه.

شعر اختصاصي علم الأدوية Sollmann في عام 1917 أن عليه كتابة ما يلي:

يتضمن علم الأدوية بعض المفاهيم العريضة والعبارة الهامة، وبعض الاستنتاجات المصنوعة، ذات الأهمية العظيمة والعملية التي ينبغي لكل طالب طب ولكل مُمارس أن يألّفها على نحو مطلق. ويتضمن هذا العلم أيضاً كمية ضخمة من التفاصيل الدقيقة، التي تولف عبثاً ثقيلًا جداً على الذاكرة البشرية، ولكن لا يمكن إهمالها بطريقة آمنة⁷.

يجب أن لا يكون هدف الطبيب إعطاء المريض الدواء الذي يعمل جيداً فحسب، بل إعطاء الدواء الذي يعمل جيداً ويكون نفعه أكثر من ضرره.

BENEFITS AND RISKS المنافع والاختطارات

تظهر منافع الأدوية للطبيب وللـمريض. ويعتقد أنهما أيضاً،

⁶ يعني علاجي المنشأ "نسب الطبيب"، أي أن المرض ناتج عن طب مضمرة طبي أو تدخل من intervention (من الإغريقية الطبي iatros).

⁷ Sollmann TA1917 Manual of pharmacology. Saunders, Philadelphia.

يمكن السيطرة على الانقجار المعلوماتي في العقود الحديثة بدرجة أكبر بحيث يستطيع الوصفون إدخال الحقائق حول مرضهم (مثل، العمر، الجنس، الوزن، والتشخيصات الرئيسية والثانوية) من خلال مطراف سطح مكتب الحاسوب desktop computer terminal واستقبال الاقتراحات التي يجب مراعاتها حول الأدوية، مع الجرعات المقترحة والاحتياطات precautions.

استعمال الأدوية Use of drugs/medicines

تستعمل الأدوية في ثلاث طرق رئيسية:

- بغية شفاء المريض: على نحو أولي أو ثانوي (مساعد)
- بغية كبت المرض
- بغية تجنب المرض (الانقضاء): على نحو أولي أو ثانوي (مساعد)

ينطبق الشفاء Cure على المعالجة الأولية (مثال، العدوى الجرثومية والطفيلية) ويُسحب الدواء عندما يُزال المرض؛ أو ينطبق على المعالجة المساعدة (كما في المبيحات "المخدرات" وكذلك استعمال الإرغومتري ergometrine والأوكستوسين oxytocin في التوليد abstersics).

يتمثل كبت الأعراض Suppression في الأمراض على نحو مستمر أو متقطع للحفاظ على الصحة دون إحراز الشفاء (كما في فرط الضغط hypertension، والسكري diabetes mellitus، والصرع، والربو)، أو للسيطرة على الأعراض symptoms (كألم والسعال) بانتظار الشفاء من المرض المُسبب لهذه الأعراض.

الوقاية Prevention (prophylaxis). لا يكون لدى الشخص في الوقاية الأولية حالة مرضية وإنما يُوقى من الإصابة بها. يُعدّ قرار حملات التلقيح vaccinations ومنع الحمل contraception لعلاج الأصحاء في الملاريا قراراً سهلاً بصورة عامة.

يبدأ بوجد المرض لدى المريض في الوقاية الثانوية ويكون العرض إنقاص عوامل الاختطار risk factors ويقف تقدّم سير المرض (مثلاً، الأسبرين والأدوية الخافضة للدهون lipid-lowering drug في تصلب العصيد atherosclerosis وما بعد احتشاء عضلة القلب post-myocardial infarction). وأما في سرطان الثدي breast cancer، فإن استعمال التاموكسيفين tamoxifen، الذي يُسبب نفسه السرطان البطاني الرحمي endometrial cancer (القابل للكشف والعلاج) على نحو نادر، يُظهر قضايا علمية واجتماعية

واصحة حتى للأشخاص الأصحاء غير الحاملين الدين وجدوا أنفسهم مرعوبين بسبب بعض مظاهر التكنولوجيا الحيوية.

يُتَقَدُّ الطب التقسي الحديث منذ زمن، بسبب إتباع التقليد المعروف منذ قرون، وهو انتظار حدوث المرض ومن ثم محاولة شفاؤه بدلاً من السعي للوقاية من حدوثه في المقام الأول.

وعلى الرغم من إمكانية الوقاية من أمراض كثيرة جريباً أو كلباً بوسائل اقتصادية واجتماعية وسلوكية، فقلماً يتم تبني ذلك، إذ إنها وسائل بطيئة في إنجاز التأثير. وفي الوقت نفسه يستمر الناس بالإصابة بالمرض والحاجة إلى المعالجة واستحقاقها.

ونمت جميعاً في هاية المطاف بسبب شيء ما في جميع الحالات، وحتى بالممارسة المفرطة لجميع النصائح حول أسلوب العيش بالحياة الصحية، ويبدو من المستبعد أن تتجاهل أرجحية أن يكون طَرَزُ mode الموت بالنسبة لمعظمنا حالياً من الألم، والقلق، والسعال، والإسهال والشلل (والقائمة لا حُدَّ لها). وتُوفَّر الأدوية عزاءً مسبقاً لا يمكن قياسه في هذه الأرصاع، وعدد وجود الحاجة للأدوية الأفضل؛ ينبغي تشجيع مثل هذه الأدوية وتطويرها.

يعرف الأطباء المرض ويشعرون بالامتنان للأدوية، تماماً مثل معظم المتفانين إخلاصاً للمثل العليا، ومثما يشعر اختصاصيو البيئة الذين يمتنون لسيارة الإسعاف التي تنقلهم إلى المستشفى عندما يُصدمون بسيارة عابرة.

نُناقش منافع الأدوية في الأمراض إفرادياً من خلال هذا الكتاب ولن نتوسع كثيراً هنا. ولكن يفضل هنا القيام بمناقشة عامة لاختطار الحوادث الصائرة adverse events.

الاختطرات التي لا يمكن تجنبها Unavoidable risks

الدواء الخالي من الاختطار هو الدواء المتوافق مع ما يلي:

• عَرَفَ الطبيب الفعل المطلوب تماماً فاستخدم الدواء بطريقة سليمة.

• فَعَلَ الدواء المطلوب تماماً ولا شيء آخر، إم بالانتقائية البيولوجية الصحية لهذا الدواء أو بإيتاله المستهدف انتقائياً

Selective targeted delivery

• أمكنَ وبسهولة إعطاء المقدار الصحيح تماماً للفعل المطلوب من الدواء الذي هو ليس بالقليل جداً ولا بالكثير جداً.

يمكن تنفيذ هذه المعايير تماماً، في عدوى المكورات العقدية Streptococci الحساسة للبكتين لدى مرضى لا تجعلهم بيتهم الجينية مستعدين لتفاعل أرحي allergic تجاه البكتين.

ويمكن تنفيذ هذه المعايير جزئياً لدى المصابين بالسكري المعتمد على الأنسولين insulin deficient diabetes. لكن التحوير modulation الطبيعي لإفراز الأنسولين استجابة للحاجة (التغذية، التمرين) لا يشتغل operate مع الأنسولين الحقن، ولا تستطيع التكنولوجيا المعقدة حتى الآن أن تحاكي mimic الاستجابات الفيزيولوجية الطبيعية تماماً. ولا تزال المعايير بعيدة عن الواقعية في بعض الحالات مثل بعض السرطانات والمُصام schizophrenia.

إن أسباب عدم تلبية معايير الدواء الخالي من الاختطار هي كما يلي:

• قد تكون الأدوية ذات انتقائية غير كافية. كلاً ما يرتفع التركيز، سوف يبدأ الدواء ذو الانتقائية العالية بتركيبه المنخفضة بالتأثير على مقرات مستهدفة target sites أخرى (مُسْتَقْبَلَات receptors، إنزيمات) مع ارتفاع ذلك التركيز؛ تكون العمليات الجارية في المرض (سرطان) متقاربة جداً مع الآليات الخلوية الطبيعية بحيث يستحيل قتل الخلية السرطانية انتقائياً على نحو تام دون التأثير على الخلايا الطبيعية.

• قد تكون الأدوية ذات انتقائية عالية، لكن الآلية المتأثرة لها وظائف منتشرة ولا يمكن أن يكون التدخل معها محدداً في مقر واحد فقط مثل الأتينولول atenolol والأسبرين.

• يمكن أن يؤدي التعديل الطويل الأمد للآليات الحولية إلى تبدل دائم في النية structure والوظيفة function مثل السرطنة carcinogenicity.

• يمكن أن تؤدي المعرفة غير الكافية بالآليات المرض (بعض اضطرابات نُظُم القلب cardiac arrhythmias) وكذلك المعرفة القاصرة بفعل الدواء إلى تدحلات تجعل مباشرة العلاج مع أفضل النوايا مؤذية.

والملونات (colouring)، وتلوث الهواء وبعض النشاطات الإشعاعية البيئية، التي يحدثها الإنسان. ولكن ثمة اضطرابات مفروضة من الطبيعة أيضاً، مثل سرطان الجلد بسبب الإشعاعات فوق البنفسجية في المناطق المشمسة، أو بسبب بعض النشاط الإشعاعي.

تبدو الحقيقة الواضحة بأنه ينبغي تحسب الاضطرابات غير الضرورية، ولكن لا يوجد اتفاق على الاضطرابات غير الضرورية حقاً، وعند النظر لهذا الموضوع عن قرب، فمن المؤسف أن نجد العديد من الناس يتعرضون على نحو اعتيادي للاضطرابات في حياتهم اليومية والترفيهية، حيث تُفتقد الكلمات التي تصفها كضرورة.

وثمة بعض احتمالات الخطر المعروفة في الممارسة، التي يجري تجاهلها بدلاً من إصلاحها بتصريف حذر. وتعدّ هذه الاضطرابات قابلة للإهمال، بمعنى أنها لا تؤثر على السلوك، أي إنها تُهمل⁸.

الاضطرابات لها عنصران

- أرحية للحدث الضائر لو احتماليته.
- وخامة ذلك الحدث.

ويُقدَّرُ عموماً ومنذ القدم أنه عندما تكون احتمالات الخطر في الحالات الطبية أقل من 1 لكل 100 000 نسمة يظن إلى الإجراءات بأنها مأمونة safe. وعندما تحدث كارثة في مثل هذه الحالات، فمن الصعوبة بمكان أن يقبل الأفراد بأنهم قبلوا برؤية مثل هذا الاضطراب؛ يتناهم شعور مثل "ينبغي ألا يكون هذا قد حدث لي" وقد يسعون في ضائقتهم distress هذه إلى إلغاء اللوم على الآخرين، ولو بغياب الخطأ أو الإهمال، وإنما سوء حظ فحسب (انظر التحذيرات Warning).

تُقَارِبُ منافع المواد الكيميائية المستخدمة في تلوين الغذاء حدّاً يمكن إهماله، وعلى الرغم من أن بعضها معروف كسبب للأرجية allergy عند الإنسان. ولكن مجتمعنا يسمح

⁸ يستعمل المصطلح اضطراب أصغر minimal risk في كثير من الأحيان ليعني أن الاضطراب معادل تقريباً لما يجري في حياتنا اليومية الاعتيادية، يتضمن هذا الاضطراب السمر في وسائل النقل العمومية، ولكن ليس بركوب الدراجة البخارية ذات المحلّين في طريق معدّة للنقل السريع.

• يمكن حدوث استجابات غير متوقعة عند المرضى تجاه الأدوية بسبب التنائية الجينية genetically hetero-geneous إلى درجة كبيرة لديهم.

• كثيراً ما يكون إحكام تقدير الجرعات Dosage زكلاً لا يمكن تجنبه كما في الاكتئاب depression.

• الإهمال واللامبالاة في وصف الدواء.

إنخفاض الاضطراب الدوائي Reduction of drug risk

يمكن تحقيق ذلك كما يلي:

• المعرفة الأفضل بالمرض (البحوث)؛ يأتي مقدار 40% من التطورات الطبية المفيدة من البحوث الأساسية، التي لم تكن موجودة في المخترحات العملية.

• مقرر التأثير النوعي للدواء: بوساطة التناول الجزيئي molecular manipulation.

• مقرر الإتياء delivery النوعي للدواء: استهداف الدواء drug targeting.

- بالتطبيق الموضعي (local) topical.

باستعمال حَمَلَة مستهدفين ومختارين target selective carriers.

• الوصف الدوائي المستتر والحريص والمسؤول.

فئتان عريضتان من احتمالات الخطر

Two broad categories of risk

الأولى هي التي نقبلها باختيار متأن، حتى لو لم نعرف مقدارها تماماً، أو نعرف ذلك ولكن نتمنى لو كانت أصغر، ولا سيما عندما يكون التحكم بأرجحية الضرر كافياً ومع ذلك فقد تكون العقاقير وخيمة، ولا نستطيع حتى الاعتقاد بهذا الأمر. وتنصّب مثل هذه الاضطرابات وسائل النقل والرياضة، حيث يخضع كلاهما حتماً لقوانين القوى الفيزيائية مثل الجاذبية والعزم momentum، والجراحة لتقويم الاضطرابات disorders التي تكون إما مُتَحَمِّلة أو معالجة بطرق أخرى مثل العنق hernia، وبعض الجراحات التجميلية.

أما الثانية فهي تلك الاضطرابات المفروضة علينا، ولديها إحساس بعدم إمكانية تبديلها كثيراً بعمل فردي ومنها اضطرابات الإضافات الغذائية (مثل الحوافظ preservatives

باستعمالها حتى الآن.

بحيث تكون ضرورة الاهتمام به ثانوية، ولكن كثيراً ما يكون الاختطار جوهرياً فيجب على الطبيب أن يزن أرجحية ما يكسبه المريض مقابل أرجحية ما يفقده. وعادةً ما تكون المعطيات غير كافية للوصول إلى قرار حكيم، لكن يجب اتخاذ القرار، وهذه إحدى أعظم الصعوبات في الممارسة السريرية. ولا يُقدَّر أثر ذلك على أوصاع الأطباء عادةً من قِبَل من لا يكونون في هذا الموقف أبداً. تقع حماية المرضى على عاتق الأطباء العارفين بالدواء والمريض، ولديهم الخبرة هما، مضافاً لها المعرفة حول المريض.

يستمر استعمال الأدوية القادرة على القتل أو إحداث عجز في جرعات ضمن المجال العلاجي عندما يقتضي الأمر الموازنة الإجمالية ما بين المنفعة والاختطار. وقد يصعب جداً على المريض الذي يعاني من تفاعل صائر وخيم ونادر تفهم هذا الحكم وتقبله (انظر لاحقاً).

نحتاج بالنهاية في بعض الأمراض المزمنة إلى أدوية كابنة suppressive قد لا تكون نافعة للمريض في مراحل مرضه الباكرة. فعلى سبيل المثال، قد يجعل المرض ضحايا الباراكسونية الباكرة أو فرط ضغط الدم غير متلائمين inconvenienced بعض الشيء أو ضمن المخاطر hazarded، وما زال الاستعمال المبسر للأدوية حتى الآن يمتلك القيمة نفسها من حيث التأثيرات الجانبية بحيث يفضل المرضى حالة عدم المعالجة؛ ويعتمد ما يتحمله المرضى، على شخصيتهم، وموقفهم تجاه مرصهم، ومهنتهم، وطراز mode حياتهم وشكل العلاقة مع طبيبيهم (انظر الامتثال والمطاوعة Compliance).

الرؤية العمومية للأدوية والوصافين

PUBLIC VIEW OF DRUGS AND PRESCRIBERS

تتركب الرؤية العمومية المعاصرة تجاه الأدوية الحديثة التي تروج لها وسائل الإعلام mass media ببراعة، من توقع متهم للمعجزة الشفائية، لهذه الأدوية، فعندما يجري أي شيء على نحو خاطئ يتم التشكي بالأساءة للآخرين. ولا يُعقل أيضاً أن نتوقع أن يثق جميع الجماهير بالمهن الطبية (بالتعاون مع الصناعة الصيدلانية) إلى المدى الذي يترك جميع الأمور الدوائية

تمة اتفاق عام على أن الأدوية الموصوفة لأجل المرض هي نفسها السبب في (التفاعلات الصائرة adverse reactions)، والموت، وحدوث عجز دائم، وعمل قابسة للشفاء recoverable وإزعاج ضئيل، بدرجة هامة إحصائياً، ولقد عُرِيت مثلاً في إحدى الدراسات (الولايات المتحدة الأمريكية USA) 3% من زيارات جناح الإسعاف إلى تفاعلات دوائية صائرة.

ثلاث درجات رئيسية من الاختطار

Three major grades of risk

وهي غير المقبولة، والمقبولة، والمهملة وقد تكون القرارات عند وجود مرض مهدد للحياة life-threatening على الرغم من أن المعلومات الكافية عن المرض والدواء، قرارات مؤلمة، وتُمثل مُشكلات واضحة نسبياً. ولكن لا يمكن تحمّل حدوث الاختطار عندما يكون اختطار المرض بعيداً، مثلاً، فرط الضغط الخفيف mild hypertension، أو عندما تستعمل الأدوية لمجرد زيادة الشعور بالارتياح comfort أو لتثبيط الأعراض، وكذلك عند استعمال الدواء لمجرد الملائمة convenience أكثر من الحاجة need، حيث تكون مسائل تقبل الاختطار أقل وضوحاً.

ما ينبغي مراعاة الاختطارات من دون الرجوع إلى المنافع وما ينبغي كذلك مراعاة المنافع من دون الرجوع إلى الاختطارات.

تُعَدُّ الاختطارات من بين حقائق الحياة. ونحن نتقبل الاختطار في أي شيء نفعله أو نحجم عن فعله. تكون بعض الاختطارات واضحة، وبعضها غير متوقع ونكتّم بعضها الآخر عن أنفسنا. ولكننا نقبل باحتمالات الخطر عموماً، سواء أقبّلنا بذلك أم لم نقل وبوعي متأم من دون وعي.

يؤخذ الاختطار بالحسبان متى أعطي الدواء

Whenever a drug is given a risk is taken

يُعدُّ الاختطار من صنع خواص الدواء، ومن صنع الوصاف prescriber والمريض والبيئة؛ غالباً ما يكون صغيراً

لهذه المهنة.

ومطوري الصناعة الدوائية، والسياسيين وغيرهم من "أصحاب الرأي" في المجتمع، والمرضى (العموم).
• تقيد الترويج للصناعة الصيدلانية الذي يتضمن المراقبة الذاتية من قبل الصناعة والأطباء معاً على شكل علاقة وثيقة ضرورية بينهما، والتي يميل الجمهور العام للنظر إليها كمؤامرة، ولاسيما عندما تصل الهبات والمكافآت الممنوحة للأطباء إلى الأضبار.

وعندما لا يكون تقيد هذين الطرفين وشيكاً أو أنه غير كافي، البتة فيجب توقع أن يمارس السياسيون المزيد من السيطرة عليهما استجابة لمطالب الجمهور. ويبقى على الأطباء أن يصفوا الدواء على نحو أفضل إذا ما أرادوا عدم تقيد وصفهم للدواء.

أخطاء الدواء Medication errors

يُعتقد بأن الأخطاء الطبية تقتل سنوياً حوالي 98000 44000 أمريكياً (أي يفوق ما يموت بسبب حوادث الدراجات البخارية) وتصيب 100000¹¹. تُظهر البينة من الولايات المتحدة الأمريكية وأستراليا أن سبب إصابة ما يقارب نصف المرضى الداخليين هو سوء التدبير العلاجي mismanagement الناتج عن الجراحة، أما الحوادث العلاجية (المؤسفة) therapeutic mishaps وأخطاء التشخيص فهي الأشيع بعد ذلك. أما في إحدى المسوحات عن الأحداث الدوائية الضائرة، فكان 1% منها قاتلاً، و12% مهدداً للحياة، و30% خطيراً و57% هاماً¹². وكان يمكن التوقي من حوالي نصف الأحداث المهددة للحياة والخطيرة. وتبين أن أخطاء الوصف الدوائي كانت مسؤولة عن نصف هذه الأحداث الضائرة، وإعطاء الأدوية عن ريعها. ولا يمكن تجنب نسبة الهفوات التي أدت إلى المقاضاة، حيث كان حوالي 20 25% من

يرغب الجمهور العام بالمنافع من دون مخاطر ومن دون أن يبذل أساليبه غير الصحية في الحياة؛ وهو وضع غير رشيد التة. ولكن من السهل تفهم شعور الشخص الذي يدخل المادة الكيميائية في جسمه بقصد التفريغ عن معاناته، وأن تفهم شعوره بالفضب العميق عند نشوء الضرر كنتيجة، سواء أوقع نفسه بذلك أم لا.

وتزايد التوقعات منذ زمن، ونحن الآن في بداية القرن الواحد والعشرين الذي يتحلى بإبحار التكنولوجيا في كل ما يحيط بها، ويتزايد على ما يبدو التوقع الساذج بأن تكون السعادة جزءاً من هذه المضمومة التكنولوجية، على نحو غير معقول.

يدرك المرضى وجود اختيار قابل للتبرير، حول معايير الوصفة الطبية، ويقع الأطباء بمواجهة هذا الأمر؛ إضافة إلى تبرير الانتقاد تجاه الممارسات الترويجية للصناعة الصيدلانية الدولية، الهجومية والمغامرة، والغنية بالمكاسب.

ثمة جواب واضحة يكون بعض الفعل الدوائي ممكناً فيها:
• تحسين وصف الدواء بواسطة الأطباء، الذي يتضمن التواصل الأفضل مع المرضى، أي يجب على الأطباء أن يتعلموا ويشعروا أن إدخال الكيماويات الغريبة في أجسام مرضاهم هو شأن خطير، ويبدو أن معظم الأطباء لا يشعرون بذلك في الوقت الحاضر¹⁰.

• إدخال مخططات التعويض بدون خطأ من أجل الإصابة الدوائية الخطيرة (تمتلك بعض الدول هذه المخططات مسبقاً).

• المناقشة العمومية المستتيرة للقضايا بين المهن الطبية،

¹⁰ إن الأطباء الذين يسعون إلى تروية أنفسهم بسبب أخطائهم الخطيرة في وصف الدواء، وتحسب أهمية من خلال التدرع بالصعوبات الآتية من سبل المعلومات هذه الأيام، يلقون اليوم على ضغوط عملهم وسوف يفتقدون التعاطف، حتى يقال لهم "إذا لم تستطعوا تحمل الحرّ فاعرجوا من المطبخ" (قول مأثور منسوب إلى رئيس الولايات المتحدة Harry S Truman في الأعوام 1948 - 1952. إذ حصل به قائد جيش الولايات المتحدة الأمريكية US Army General Harry Vaughn يقف الصيادلة والمرصات مستعدين طوعاً للتفريغ عن الأطباء من عبء وصف الأدوية).

¹¹ Kohn L, Corrigan J, Donaldson M (eds) for the Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine 2000 To err is human, building a safer health system Washington: National Academy Press

¹² Bates DW et al: 1995 incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Journal of the American Medical Association 274:29 - 34 معدل وقوع الأحداث الدوائية الضائرة والأحداث الدوائية الصائرة الكامنة.

الشكاوى في المملكة المتحدة UK التي قبلت من هيئات الدفاع الطبي موجهة ضد ممارسين عامين بسبب الأخطاء العلاجية.

الانتقادات حول الأدوية الحديثة

CRITICISMS OF MODERN DRUGS

جذب النقاد المتطرفون انتباه الجمهور إلى وجهة نظرهم بأنّ المعالجة بالأدوية الحديثة تضرّ أكثر مما تفيد؛ سلّم نقاد آخرون ببعض المنافع لهذه الأدوية الحديثة لكنهم اعتبروا ذلك هامشياً من الناحية الصحية. تستند هذه الآراء على حقيقة لا شك فيها، هي أن النزعات المُحبّة في كثير من الأمراض تفوّقت على السّعة إلى إدخال أدوية جديدة، وكان السبب في ذلك التبدلات الاقتصادية والبيئية، والإصحاح sanitation والتغذية والإسكان. وتستند أيضاً على المطالبة بأن الأدوية لم تُبدّل من مأمول الحياة أو معدل الوفيات *mortality* (كما هو مقاس بواسطة الإحصاءات الوطنية لمعدل الوفيات) بل استطاعت الأدوية أن تسبب العلة illness (التفاعلات الصائرة).

عندما يُقاس شيء ما فيجب اختيار المعايير الصحيحة. فأشكال معدلات الوفيات الإجمالية قاصرة إلى حد كبير، وعادةً ما يكون قياس تأثيرات الأدوية ذات المنافع الكبيرة على جودة الحياة أكثر من كميتها قياساً بعيد الصلة عن هذه التأثيرات.

مثالان عن القياسات غير الملائمة يفيان بالعرض:

1. لا يمكن الجدل بأنه كان للتبدلات البيئية تأثيرات نافعة للصحة في العديد من العدوى infections، أكبر مما هو لمضادات الميكروبات المدخلة من بعدها. ولكن لا يعي هذا أن التحسينات البيئية تكفي وحدها في الحرب ضد العدوى. عندما تُقارَن العلل illnesses ما قبل إعطاء مضادات الميكروبات وبعدها، فإن هذا لا يُقارَن بذلك. فقد أبحرت التبدلات البيئية نتائجها عندما كان معدل الوفيات بسبب العدوى عالياً، ولم تكن مضادات الميكروبات موجودة؛ ولقد أدرجت مضادات الميكروبات في ما بعد على خلفية معدل الوفيات المنخفض والتبدل البيئي؛ وتفصل

عقود بين هذين الجزئين من المقارنة، وقد تبدّل المشاهدون observers، والمعايير التشخيصية والمعطيات المسجلة في أثناء هذه الفترة الطويلة. فمن البين أن تعيين قيمة مضادات الميكروبات ليست ببساطة مسألة النظر إلى معدلات الوفيات.

2. حوالي 1% من سكان المملكة المتحدة UK هم مصابون بالسكري diabetes mellitus وحوالي 1% من شهادات الوفاة سببها الداء السكري diabetes. وهذا غير مدهش لأن الجميع سيموتون. فالأنسولين ليس بشافٍ¹³ لهذا المرض المزمن، وثمة نصريح في كتاب طبي معياري للعام 1907 بأن الداء السكري ذي البدء اليفي juvenile-onset diabetes مرض وخيم في جميع حالاته، وتعد حياة المصابين به قابلة للتأمين من قبل جميع شركات الضمان: "يبدو الحياة معلقة بحيط عادةً ما يُقطع بحادث تافه جداً". تقلّ شركات التأمين تأمين حياة اليافعين المصابين بالسكر بقسط مالي متواضع أو من دونه، وهو قسط التأمين للشخص الأكبر سناً بحوالي 5 - 10 سنوات. كان معدل القيا لأكثر من 3 سنوات¹⁴ بعد التشخيص قليلاً جداً قبل أن تتاح المعالجة المعوضة للأنسولين insulin replacement therapy؛ وكان المرضى يموتون بسبب فقدان الأنسولين. ومن غير المرر الجزم أن المعالجة عديمة الجدوى مجرد التنويه إلى شهادات الوفاة التي لم تُبَط (سواء أكان السبب رئيسياً أو مساهماً) إذ تبدّلت المعايير ذات الصلة بالسكري ذي البدء اليفي من حيث العمر الذي يموت فيه المصابون وكذلك من حيث جودة الحياة ما بين التشخيص والموت، وقد يتبدّل هذان الأمران كثيراً.

¹³ يرى العلاج النهائي المرر ويمكن سحبه عندما يتحقق الشفاء.

¹⁴ كتب الأستاذ العظيم Sir William Osler وهو أستاذ الطب في سسلانيا، McGill, Johns Hopkins and Oxford Universities عام 1918 أي قبل ثلاث سنوات من اكتشاف الأنسولين: حتى لو أعطيت المعالجة الأفضل. "بواجه الأفيون Opium، مفردة اختيار المعانة كعلاج قادر على الحد من تعذّب المرر"

DRUG - INDUCED INJURY

تثير مسؤولية الإصابة المحدثّة بالدواء مسائل هامة تؤثر على الممارسة الطبية وعلى تطوير الأدوية الجديدة التي نحتاج إليها، وتثير كذلك قضية قانونية واجتماعية ولقد تعود الناس في مصر على إبرام اتفاقية أكثر إنصافاً: إذ يقبل الطبيب بالمرضى في الأيام الثلاثة الأولى على مسؤولية المريض الشخصية وعندما تنقضي الأيام الثلاثة تقع المخاطر والمجازفات على عاتق الطبيب.

لكن الأطباء محظوظون: فالشمس تسطع على نجاحهم والأرض تخفي خطاياهم وفشلهم¹⁶.

المسؤولية القانونية عن الإهمال، والمسؤولية المحددة عن

عدم وجود العيب

Negligence and strict and no fault liability

توفر جميع الأجهزة القانونية المدنية تعويضاً يدفع للمصاب نتيجة لاستعمال أي منتج معاب بسبب الإهمال negligence (الخطأ fault): الفشل في ممارسة العناية المعقولة¹⁷. ولكن يتنامى الرأي بأن تعويض الإصابة الشخصية الخطيرة، يفوق المبالغ التي توفرها نظم التأمين الاجتماعي العامة، وينبغي أن تكون أوتوماتيكية وغير معتمدة على الخطأ وبرهان الخطأ في المنتج، أي ينبغي وجود "مسؤولية قانونية بغض النظر عن الخطأ" أو "المسؤولية المحددة أو المسؤولية عن عدم وجود العيب"¹⁸. ويحتاج الضحايا بعد كل هذا إلى المساعدة

⁵ إن هذه المناقشة هي حول الأدوية المصنّعة جيداً والتي تلبس المعيار المناسبة، مثلاً، معايير القوة، والقياس، استناداً إلى الهيئات التنظيمية أو الدساتير الدولية. يُحدّد معامل العيب التصميحي بطريقة لا تفرق عن الأخطاء التصنيعية للمنتجات الأخرى.

¹⁶ ميشل 1533 - 92 كاتب مقالات فرنسي.

¹⁷ يجب على المدعي (الشخص الذي يعتقد أنه/ألم أصيب) الساعي إلى الحصول على التعويض من المدفع (عن طريق قانون الإهمال) أن يبرهن على ثلاثة أشياء: 1. إرادة المدفع في واجب الرعاية تجاه المدعي. 2. فشل المدفع في ممارسة العناية المعقولة. 3. معاناة المدعي من إصابة فعلية بالنتيجة.

¹⁸ وجد التعبير التالي في المناقشات حول المسؤولية القانونية للمنتج. المسؤولية المحددة: توفر التعويض من المنتج/المصنع. والمسؤولية عن عدم وجود العيب: حيث يوفر التعويض من الصندوق المالي المركزي.

والتعويض بغض النظر عن سبب الإصابة سواء استحق المنتج، أو الوصاف في حالة الأدوية اللوم أم لم يستحقه. إن السؤال لماذا ينبغي أن يعتمد الشخص الذي يعاني من إصابة بسبب حادث بيولوجي مرضي على مدفوعات التأمين الاجتماعي، في حين تستحق الإصابة المماثلة بفعل الدواء (في غياب الخطأ) تعويضاً إضافياً خاصاً، وهو سؤال لم يلق إجابة مقنعة سوى أن هذا ما يريده المجتمع.

تراجع كثير من الدول الآن قوانينها حول المسؤولية القانونية عن الإصابة الشخصية الناجمة عن المنتجات الصناعية، وتسن تشريعات حماية المستهلك التي تتضمن الأدوية، التي تمثل صنف المنتج الذي كان عليه الضغط الأكبر للتعويض الموثوق في حالات الإصابة¹⁹.

وتتضمن القضايا الجوهرية لهذا الموضوع:

- القدرة على إحداث الضرر: المأصلة في الأدوية بما يصعبها بعزل عن المنتجات الصناعية الأخرى؛ وعادة ما يحدث الضرر في غياب الخطأ أو العيب fault.
- المأمونية: أي درجة المأمونية التي يكون الشخص مُحَوَّلاً لتوقعها، والآثار الضائرة التي ينبغي قبولها دون شكوى، وعادة ما يتوجب اعتبارها قضية رأي، وتباین مع المرض المعالج، مثل السرطان أو الأرق insomnia.
- تسبب الضرر: أي البرهان على أن الدواء قد سبب إصابة حقيقية، وعادة ما يستحيل ذلك، ولا سيما مع تزايد وقوع المرض على نحو طبيعي.
- الإهمال المساهم في الضرر: يجب إنقاص التعويض للمدخنين والسكران، حيث توجد بيئة بأن أدوية اللذة pleasure هذه تزيد مسؤولية الأدوية العلاجية عن التفاعلات الضائرة.
- مفهوم العيب، أي ما إذا كان في الدواء أم في الوصاف، هل

¹⁹ Royal Commission on Civil Liability and Compensation for Personal Injury 1978 HMSO, London: Cmnd 7054. للموضحة الملكية للمسؤولية القانونية المدنية والتعويض عن الإصابة الشخصية. مع أن هذه الفوصية راعي التعويض عن الوفاة والإصابة الشخصية لأي شخص بسبب الصناعة، والتزود بالسلاح واستعمالها، أي جميع الصناعات طبيعية كانت أم مصنوعة، وتتضمن الأدوية وحتى الدم البشري والأعضاء البشرية، فلما لم تذكر شيئاً عن التبغ والكحول.

الطب المتكتم والطب الشعبي

COMPLEMENTARY AND TRADITIONAL MEDICINE

من المناسب هنا مناقشة استعمال الدواء في النظم الطبية المتكتمة، لأن ممارسي الطب المتكتم²¹ والطب الشعبي ينتقدون بشدة الأدوية الحديثة، ويستخدمون الأدوية بما يتفق مع معتقداتهم الذاتية والخاصة.

إن ما أدى على نحو طبيعي إلى إنعاش الاهتمام بالبدائل المعرية والواعدة بالنجاحة والمأمونية الكاملة هو خيبة الأمل العمومية من عدم استطاعة الدواء العلمي ضمان السعادة وإزالة حالات العجز المرصبة التنكسية نهائياً لدى أناس يعيشون عمراً طويلاً مع مثل هذه الحالات، إضافة إلى حقيقة أن الأدوية المستخدمة حديثاً يمكنها التسبب بالضرر الخطير. وتتراوح البدائل من إنعاش الطب الشعبي traditional إلى تبني التطبيب الاعبائطي الأحدث cults²².

²¹ ينو أن مصطلح متكتم يجعله أقل طموحاً من الطب البديل alternative، وهذا مُفصل. أما التعريف الذي تبناه Cochrane Collaboration فهو: يُعد الطب المتكتم والبديل ميداناً واسعاً من الموارد الشافية healing اللازمة لجميع انظم الصحة، والممارسات ونظرياتها ومعتقداتها اللازمة لها، غير تلك الداخلة في نظام صحي سائد سياسياً في مجتمع خاص أو حضارة تاريخية محددة. ويتضمن الطب المتكتم والبديل جميع تلك الممارسات والأفكار المعروفة ذاتياً بواسطة مستخدميها على أنها واثقة أو معالجة الأمراض أو ممررة للصحة والكيونة الجيدة. ولا تُعدّ الحدود حادة دائماً أو ثابتة ضمن الطب المتكتم والبديل أو ما بين ميدان الطب المتكتم والبديل وميدان النظام الصحي السائد.

²² التطبيب الاعبائطي cult هو الممارسة التي تتبع سُلمة dogma، أو معتقداً أو مبدأً معتمداً على نظريات أو اعتمادات معللة واستبعاد التجربة العلمية (تعريف الجمعية الطبية الأمريكية American Medical Association). لقد نبذَ الطب العلمي بما ينسجم مع البنية المستحصلة عنها بالإلتزام العلمي الذي يطبق الدقة الفكرية والتحقيقية enquiry ضمن الإمكانيات البشرية بينما يحتنف حال التطبيب الاعبائطي عن هذا، وتعتبر مطالبه بغياب التقييم الفكري الصارم rigorous وعدم قابلية معتقدهاته للتبدل. وتغضّ وفرة التطبيب الاعبائطي على السؤال، لماذا هذه الوفرة، فإذا كان لكل طبيب اعبائطي فماعته المطلوبة وفق أسسه هو، فل يُكسح الطب التقليدي conventional والاعبائطي بعيداً. يستخدم بعض الممارسين الطب التقليدي وعندما يعملون يتمتعون إلى ممارسات التطبيب الاعبائطي. ولا يمكن الاستخفاف بمثل تلك الممارسات المتكتمة عندما تبحث على

يمكن أن يقال حقيقة بأن المريض هو المصاب بالعيب، بحيث يتحمل المسؤولية، فهذا الموضوع معقد جداً وهو مفهوم لافت للنظر عند تطبيقه في الطب.

لم يُنمذ حتى الآن المحطط الذي يلبي جميع الصعوبات الرئيسية، وهذا ليس بسبب قلة الأفكار الموجودة حتى الآن، بل لأن الموضوع صعب جداً.

مبادئ مخطط التعويض العملي للإصابة بسبب الأدوية

- الأدوية الجديدة غير المرخصة الخاصة للتجارب السريرية على عدد صغير من الأشخاص (المتطوعين السليمين والمرضى): ينبغي على المطور developer أن يكون مسؤولاً محدداً عن جميع الآثار الضائرة.
- الأدوية الجديدة غير المرخصة الخاضعة لتجارب مكثفة على مرضى يتوقعون منفعة معقولة: ينبغي على المنتج أن يكون مسؤولاً محدداً عن أي أثر وخيم.
- الأدوية الجديدة بعد الترخيص بواسطة هيئة رسمية: يُشارك المجتمع الذي توقع المنفعة من هذه الأدوية بالمسؤولية عن الإصابة الخطيرة.
- الأدوية المعيارية المستخدمة في المداواة اليومية:
 1. ينبغي وجود مخطط سليم، معمول به أو مصدق من الحكومة، ويملك سلطة قضائية لإقرار الحالات سريعاً وتنفيذ الأحكام القصائية. ويفضل أن تمتلك هذه الهيئة سلطة على تعويض نفسها من الآخرين - أي المصنّع، والمورد supplier، والوصفّ أيما كان ذلك مناسباً. (يفضل أن يكون التمويل الأساسي من الضرائب على جميع مصنعي المنتجات الطبية).
 - ويجب أن لا ينتظر الإيعاء بموجب الحكم للقضائي، وإجراءات المحاكم الطويلة والمخاضات المعقولة والباهظة التكاليف.
 2. يُفصل تعويض المرضى في حال:
 - كان التسبب مبرهنًا على ميزان الاحتمال²⁰.
 - إذا كانت الإصابة خطيرة.
 - إذا كان الحدث نادرًا ومتعزلاً بحيث لا يمكن أخذه بالحسبان أثناء اتخاذ قرار السالجة.

²⁰ هذا معيار القانون المدني (المملكة المتحدة UK)، وبغزو إلى حد ما "الشكل المعقول"، الذي يعد معياراً للقانون الجنائي.

تنتمي الفرضية إلى العلم عندما نستطيع القول ما نوع الحدث المقبول كدحض لهذه الفرضية (ويكون هذا سهلاً في المداواة). فالافتراض (أو النظرية) الذي لا يتعارض مع أي حدث محتمل أو يمكن تصوره (بيئة) يكون خارج العلم، ويطبق هذا عموماً على التطبيق الاعباطي: حيث يُعسر كل شيء في مصطلحات نظرية التطبيق الاعباطي، ولا يمكن تبرير إمكانية كون أسس التطبيق الاعباطي خطأً لو جزئياً. يبدو هذا هو الحال مع التطبيق الاعباطي، وتضم الفرويدية Freudianism، وبعض الأدهان كوما خارج العلم (بعد Karl Popper). يعد الاستعداد لاتباع ما تؤدي إليه البيئة ملمحاً مميزاً للطب العلمي التقليدي.

لا يعنى الأسلوب العلمي معالجة المريض كمجرد مكنة بيوكيميائية. فلا يعنى إقصاء الأبعاد الروحية، والنفسية والاجتماعية للكينونات البشرية. لكنه يعنى معالجة هذه الأبعاد بأسلوب رشيد.

تطور المداواة الطبية الشعبية Traditional أو الواطنة indigenous في جميع المجتمعات منذ ما قبل التاريخ. وتضمن مقدراً كبيراً من الممارسات التي تتفارت من كونها عديمة القيمة إلى الأدوية الفعالة جداً مثل الديجيتال digital (إنكلترا)، والكينين quinine (أمريكا الجنوبية)، والبريرين reserpine (الهند). فمهمة العلم إيجاد الجواهر الفعالة gems ورمي النفايات dross²³، وفي الوقت نفسه ترك المظاهر الاجتماعية ذات القيمة الاجتماعية الداعمة في الطب الشعبي على ما هي عليه.

إن الملامح Features الشائعة للتطبيق الاعباطي المتم

الارتياح، ولكن يجب تعريف دورها ومصوبها على نحو واضح، فلا يستطيع أي مجتمع الأحده الطباعة الاعباطية وفقاً للتقيم الذاتى لها، بل يجب اعتبارها على الأقل عا يرضي المتطلبات العلاجية من الدواء الجديد²³ يُراعى الطب الشعبي على نحو خاص في بلدان لا يتيسر فيها الطب العلمي لعدد كبير جداً من السكان لأسباب اقتصادية، فتخرب الطب الشعبي سيرك الناس غير سعداء وسيرك المرضى من دون أي شيء لذلك تدعم الحكومات الطب الشعبي باستمرار وتُنفى في الوقت ذاته تقييمات سريرية علمية لعدد ضخم من النباتات وغيرها من الأشياء المستخدمة، التي تحتوي مواد فعالة بيولوجياً. ولذلك تدعم منظمة الصحة العالمية هذه البرامج أيضاً.

هي غياب التفكير العلمي، والتقبل الساذج للفرضيات، والتقبل اللاتقدي للتنسب causation، مثل التعويل على الحكاية، فبافتراض أن الشفاء أعقب معالجة ما فإن هذه المعالجة هي سبب. هذا الشفاء، كما يولي التطبيق الاعباطي انتباهاً كبيراً لمشاعر المرضى الشخصية. ويُعد افتقاد فهم طريقة إسكان قياس التأثيرات العلاجية مدحاً بارزاً أيضاً. ومن المفيد وضع الاعتقادات الخاطئة لممارسي التطبيق الاعباطي المتم في قائمة:

- تُعد الأدوية التخيلية الحديثة سامة، بينما تكون المنتجات المأخوذة من الطبيعة غير سامة²⁴.
- تمتلك الأدوية الشعبية (قبل العلمية) وهماً خاصاً.
- لا يعترف الطب العلمي بأي أشكال للتقييم سوى التحارب الدقيقة المعشاة ذات الشواهد.

²⁴ تسبب أعشاب الشاي الذي يحتوي قلوئيدات البروليديزين pyrrolidizine alkaloids (زهرة الشيخ Senecio، والطش Crotalaria وعابد الشمس Heliotropium) مرض انسداد الوريد الكبدى hepatic veno-occlusive disease ويعد السموم Comfrey (symphitum) مشاعاً ولكنه يسبب أيضاً أورام الخلايا الكبدية hepatocellular tumours والأورام الوعائية haemangiomas. ويعد الساسا فراس Sassafras (طارد الأرياح carminative، ومصاد الروماتيزم) ساماً للكبد hepatotoxic ويحتوي الدبق Mistletoe (Viscus) قلوئيدات سامة لخللا cytotoxic. كما يحتوي الجينسينج Ginseng مواد إسيروجينية سببت تندي الرجال gynacomastia: وقد يدي مستخدمو الجينسينج لفترة طويلة متلازمة إصابة استعمال الجينسينج ginseng abuse syndrome التي تتضمن استئثار الجهاز العصبي المركزي CNS؛ يمكن أن يحدث نقص ضغط الدم الشرياني arterial hypotension ويملك المرموسس Liquorice (Glycyrrhiza) مثل التفراسات المعدنية mineralcorticoid. ولقد صبح أحد هواة التعدية الصحية شياً لنفسه من نبات غير معروف لديه في حديقته كان هذا النبات الديجيتال foxglove لسوء الحظ (الديجيتال الأرجواني Digitalis purpurea). فاعتلت صحته جداً، لكنه شفي لحسن الحظ. تتضمن الأدوية الطبيعية السامة الأخرى، زنب الوادي (Convallaria) وكستنة الهند (Aesculus) horse chestnut. يعد العشاب الطبي خاطئاً في تمسكه بالرجعية التاريخية البالية وعدم تقدمه لأمرية بمصطلحات المعروفة في هذه الأيام. كما يعد التطبيق التقليدي على خطأ في سرعته إلى الشك انساحراً عما يتبع بأي منهج دراسي أو سلوكي عدا منهجه الذاتي هو (Penn R G 1983) Adverse Drug Reaction Bulletin no:102.

- إن جمع المعطيات عن المخرجات العلاجية والفشل والنجاح وتحليلها منهجياً، يعدُّ غير أساسي.
- يستند الطب العلمي على تقبُّل المُسلِّمات الصلبة والراسخة.
- إذا ما تحسَّن المريض بسبب معالجته بما يسجِّم مع معتقدات معينة، فهذا يوفرُّ بُينةً عن صحة هذه المعتقدات (مغالطة منطقية *the post hoc ergo propter hoc*²⁵ وهمة (fallacy).

وعالماً ما تنصُّ أسس الطب الشعبي والمتعمِّم باستحالة التجارب المقارنة ذات الشاهد على أدويتهم مقابل الأدوية التقليدية، لأن تصاميم التعمية المزدوجة العشوائية ذات الشاهد غير ملائمة لهم ولاسيَّما لأنها لا تُسلِّم بالأسلوب الفردي المُميِّز للطب المتعمِّم. بينما تستطيع تصاميم التجارب العلاجية الحديثة التماشي مع الطب المتعمِّم. ويبقى المتطرفون يجادلون بأنهم يهتمون الطريقة العلمية ويفضونها لكونها باطلة بالنسبة لما يعلمونه ويعتقدون به، أي إنَّ معتقداتهم لا تقبل الدحض من حيث المبدأ. ويؤيِّد هذا الوضع بالسحر magic والمعتقد بحيث يعدُّ إخضاعه للإيمان لأي سبب كان وهماً virtue.

يتم الطب المتعمِّم Complementary medicine الطب التقليدي بصمة خاصة بإهماله المرضى على نحر خطير ككينونات بشرية متكاملة (الجسم، والعقل والروح) ومعالجتهم كمكّات. وقد لا يشعر ممارسو الطب التقليدي بسهولة بمواجهة الصحة المتكاملة تلك، إذ إنَّ التقدم في تخصّصات بعض الأطباء صلَّهم بالنجاحات الصالحة في العلوم الطبية والتكنولوجيا فأصبحوا مسؤولين عن الطر إلى مرصاهم بطريقة صيِّقة جداً، بينما المطلوب هو الأسلوب الأوسع بكثير. وإن مثل هذا الأسلوب يُنحز إرضاءً خاصاً في الحالات النفسية والتعسّية الجسدية psychosomatic بينما لا يزال الأطباء التقليديون في عجلة من أمرهم وهم مهينون جداً للاعتقاد بأن الوصفة الدوائية تُلبّي حاجات جميع المرضى.

لا يتنافس الطب المتعمِّم مع الاتجاه السائد اللاحج للطب العلمي. هلدى مستخدمى الطب المتعم حالات مزمنة شائعة

وقد جرَّبوا الطب التقليدي ولكنهم وجدوا أنه لا يقدِّم حلاً مقبولاً، أو يسبِّب آثاراً صائرة. ولقد تمَّين من منسح أحرى في المملكة المتحدة أن 20% من سكانها قد استشاروا ممارساً للطب المتعم في العام الماضي (تتعدى الحالة في ألمانيا 60%)²⁶. ويرداد كثيراً مستخدموا الطب المتعم بين المصابين بحالات مزمنة ناكسة relapsing كالسرطان cancer، والتصلب المتعدّد multiple sclerosis، وعدوى فيروس القور المناعي البشري HIV، والصُّدف psoriasis والأمراض الروماتيزمية rheumatological diseases. وسوف يفى ما سيأتى في إعطاء الصفة المميِّزة للمعالجة المثلية homoeopathy. وهي الطب الاعتباطى المتعمِّم المبدئي الذي يكتنف استعمال الأدوية، ونوعاً من الانتقاد الذي يثير الجدل.

المعالجة المثلية Homoeopathy

تعدُّ المعالجة المثلية²⁷ نظاماً طبياً أوجده صامويل هانيمان Samuel Hahneman (وهو طبيب ألماني: 1755 – 1843). وقدمه في مجموعة مبادئ رشيدة في الشفاء²⁸. وقد وصف هانيمان موقفه:

بعد اكتشافي للضعف والأخطاء لدى أساتذتي وكتبتي غرقت في حالة من السخط الحزين، كادت أن تجعسي أشمئز من دراستي للطب. ووصلت إلى حدِّ الاستنتاج أن جميع المبادئ كانت عبثاً وغير قابلة للتحسين، واستسلمت إلى التفكير التأملى، وقرَّرت أن لا أوقف سيل التفكير حتى وصلت إلى استنتاج واضح عن الموضوع²⁹.

"اكتشف" قانوناً محورياً للمعالجة المثلية (واشتقَّ الاسم منها)³⁰ بسبب اشتماله غير المفهوم من الطب في عصره، وبوساطة التجريب على نفسه (إذ جعلته الجرعة الضخمة من

²⁶ Ernst E2000 The role of complementary and alternative medicine British Medical Journal 32.1113

المُتعمِّم والسبيل. المجلة الطبية البريطانية.

²⁷ من الإغريقي، الشيء نفسه. homos، معاناة: patheta.

²⁸ 1810. trans. Wheeler C E 1913. Dent, London

²⁹ Hahnemann S 1805 Aesculapius in the balance. Leipsic الطب في المزان.

³⁰ Clark AJ 1937 General Pharmacology. Hefter's Handbuch. Springer, Berlin

²⁵ باللاتينية. بعد هذا، لذلك حسب هذه.

الكينين quinine يشعر كأنه قد أصيب بنوبة ملاريا) والبحث في السجلات:

نسب الدواء أعراضاً مشابهة للأعراض التي يزيلها في حالة المرض. ويُحطّم كل مرض ويُشفى بإحداث مرض اصطناعي مشابه، وبعد ذلك علاجاً ملائماً ذا نزعة للإستثارة، ويستند إلى الافتراض التالي: يمكن لمرض واحد فقط أن يوجد في الجسم في أي وقت. (وما سقى ذكره هو قانون أبدي وكامل في الطبيعة).

إضافة لما ورد آنفاً، "اكتشف" تأثير الأدوية وليس الآثار الرهيدة، بوساطة التخفيف dilution (يُرجّ على نحو صحيح موهراً التخفيف، أي، بوساطة "الرج"، إلى مدى قد لا تحتوي الجرعة الفعالة على جزيء مفرد من الدواء. وفُرت القدرة الثلاثون (1 في 10⁶⁰)، الموصى بها. من قبل هانيمان، محلولاً يتضمن حريقاً واحداً من الدواء في حجم كرة ذات محيط دائري بأبعاد فلكية. يمكن لهذه الجرعة غير المتوفرة لأي دواء (ويتضمن ذلك كلوريد الصوديوم المحضّر بهذه الطريقة) أن تكون فعالة علاجياً، ويوضح ذلك باعتقاد وجود طاقة روحية منتشرة من خلال الدواء بوساطة رجّ التخفيفات dilution بطريقة خاصة (الرج) أثناء التحضير، أو أن تخلّف الجزيئات الفاعلة وراءها بعض الأنواع من "الآثار ذات المراء" في المذيب أو السواخ³¹ excipient ويعزى غياب تأكيد الشوائب الملوّنة المتعدّرات اجتهاداً إلى حقيقة عدم دمجها بوساطة التخفيف المتسلسل. وتبدو إمكانية إزالة فعالية المستحضرات formulations الصلبة أيضاً، أثناء صهرها بوساطة ساكنة أو بالعد اليدوي الجاري على نحو غير صحيح.

لذلك كتب أحد النقاد:

يُطلب ما وضع الصرح الصحيح من البيانات المتعلقة بطبيعة المواد التيربائية وأغشكال العلاقة الطبيعية بين التركيب والاستجابة للمواد الفعالة بيولوجياً جانباً، بفرض التكيف مع فاعلية المعالجة المثلية³².

ولكن لا يوجد بيّنة قوية على أن اختبار الفرضية يدعم تبرير ذلك، ونحن مدعوون، على سبيل المثال، لقبول أن كلوريد الصوديوم المخفّف فحسب ليس بعلاج، لكنه يرفع نفسه إلى قدرة عجيبة من خلال عملية التنشيط dynamisation بالتحضير الجيد وبيّنة القدرات الدفاعية للجسم ضد المرض.

لهذا شعر المختصون بالفارماكولوجيا أنه في غياب البيّنة الحاسمة لدراسات التحريية، يمكن إظهار أن أدوية المعالجة المثلية تختلف بالنتيجة عن الغُفل placebo، فلا يوجد مكان لمناقشة فرضياتها. ولكن يمكن القيام بالدراسات التحريية دون قبول أي نظرية أو تسبب causation خاص؛ وما ينبغي الاستغناء بسالحي الدراسات الجيدة فقط لكون النظريات المفترضة عن الفعل تبدو غير قابلة للتصديق أو غير معروفة. ولقد وجد تحليل - ميتا meta-analysis لحوالي 186 تجربة مزدوجة التعمية double-blind trials/أو تجربة مُعشّاة ذات شواهد وذات غُفل randomized placebo-controlled trials على أدوية المعالجة المثلية، بأن 89 تجربة قد حازت المعطيات الكافية للتحليل. واستنتج المؤلفون بأن نتائج التأثيرات السريرية ترجع للغُفل تماماً، ولكنهم وجدوا أيضاً بيّنة غير كافية من هذه الدراسات، على أن المعالجة المثلية فعالة على نحو واضح لأي حالة سريرية مفردة³³.

الاستنتاج Conclusion ثمة مسألة أساسية بين الطب التقليدي العلمي والطب الشعبي والمتنّم (عادةً ما تكون مغنّية بالجدالات المفصّلة عن الممارسات الإفرادية)؛ هذه المسألة هي: ما الذي يبسي بيّنة مقبولة، أي ما طبيعة البيّنة وجودها وتفسيرها والتي تستطيع تبرير التنسي العام لطُرُز modes المعالجة وتقبّل الفرضيات؟ في الوقت نفسه نحن نعتمد على تراكم البيّات من الدراسات التحريية لتبرير تخصيص موارد البحث المستقبلي.

³³ Linde K et al, 1997 Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. Lancet 350 834-843

³¹ يهرّ ممارسو المعالجة المثلية على نحو متكرر عن امتناعهم من النقاد حول التركيز الرائد على التخفيف dilution فما ينبغي أن يلهشوا بسبب المفتضبات الصخمة في مطالبهم.

³² Cuthbert AW 1982 Pharmaceutical Journal 15 May, 547

وصف الدواء، واستهلاكه واقتصادياته

Prescribing, consumption and economics

أسباب أخذ القصة الدوائية من المرضى:

- تُعَدُّ الأدوية سبباً للمرض. فقد يحدث المرض بسبب السحب withdrawal المفاجئ للأدوية، كمركبات البنزوديازيبين، والأدوية المضادة للصرع antiepilepsy drugs.

- يمكن للأدوية أن تحجب المرض مثل الستيرويدات الكظرية adrenal steroid.

- يمكن للأدوية أن تتأثر مسببةً أثراً ضاراً موجباً أو سلبياً، أي الفشل العلاجي.

- يمكن للأدوية إعطاء مفاتيح تشخيصية، كأن يسبب الأميسيلين والأموكسيسيلين الطفح rash في كثرة الوحيدات العدوائية infectious mononucleosis وهو أثر ضائر تشخيصي، وليس اختاراً تشخيصياً.

- يمكن للأدوية أن تسبب نتائج خاطئة في الاختبارات الكيميائية السريرية، ومثال ذلك الكوريتزول البلازمي، والكاتيكولامين البولي، والغلوكور البولي.

- يمكن لتاريخ الدواء أن يساعد في اختيار الأدوية في المستقبل.

- يمكن للأدوية أن تترك تأثيرات ثمانية إثر إيقاف إعطائها، ومثال ذلك، الكلوروكين chloroquine والأميودارون amiodarone.

- تترايد الأدوية المتوافرة للتطبيق الذاتي للمريض المستقل في معالها وأهميتها.

- (أنظر أيضاً الملحق 2، الوصفة الطبية). ينبغي أن يكون وصف الدواء ملائماً³⁴ appropriate.

يعتمد وصف الدواء واختياره الملائم على فعاليته، ومأمونيته وملائمته نسبة للأدوية أو المعالجات الأخرى (مثال، الجراحة أو المعالجة النفسية psychotherapy)، وتؤخذ التكلفة بالحسبان بشرط أن تكون معايير الاختيار هذه مُرَصَّيةً. وتتطلب الملاءمة أحياناً استعمال الأدوية الأعلى. ويمكن للمنفقين على الصحة إبحار عانيتهم في ضمان تلبية الاحتياجات السريرية للمرضى، فقط نمنح الملاءمة أولويةً رفيعة (مقرر).

يُعدُّ وصف الدواء غير ملائم inappropriate نتيجةً لعدة عوامل:

- كتابة وصفات غير ضرورية كنتيجة لسرعة التعامل مع حالة المريض. ولكن سيكون لصرف الوقت الإضافي في الإيضاح المتأنسي للحالة مزاياه على المدى البعيد.

- متابعة المرضى، ولاسيما المستن، في نظام تجريع معالجتهم الدوائية على مدى شهور كثيرة دون المراجعة الملائمة لأدويتهم medication.

- كثيراً ما يصف الأطباء الأدوية بأسمائها التجارية brand-name أكثر من مكافئاتها الجينية generic الأرخص ثماً، حتى دون وجود مزية علاجية واضحة. وما يسهم في هذا أن منتجات الأسماء التجارية عادةً ما تملك أسماءً أقصر وأكثر قابلية للحفظ من نظائرها الجينية. (مقرر) (راجع أيضاً الفصل 6).

- قصور التدريب في علم الأدوية السريري. فربما لم يكن يتوفر الكثير من الأدوية عندما كان الممارس العام في مدرسة الطب³⁵ ولقد جعلت الكمية المتزايدة جداً من المنتجات الجديدة، الممارس العام يُعَوَّل كثيراً على المواد الترويجية لمنتجات الأدوية، أو يواصل صرف المنتجات "المُحَرَّبة" والمختبرة الخالية من التحذير caution، المرتكزة إلى الجهل ignorance (مقرر).

³⁵ نوصِّح هذه العبارة الفهم الخاطي الشائع والخطير لدور المدارس الطبية في تعليم الأسس العلمية لعلم الأدوية السريري والمعالجة الدوائية المأمونة بحيث يستطيع الأطباء تدبر الأدوية الموجودة والمستعملية بدكايتهم مستخدمين صحائف المعطيات المعاصرة، وكتيبات الوصفات، وغير ذلك. وليس دور المدارس الطبية محاولة تعليم مقادير ضخمة يستحيل تذكرها من الحقائق، وما لهذا من أثر مُفَقِّد لحيوية أسلوب التفكير وكراتة عليه.

³⁴ يُعدُّ بعض وصف الدواء الملائم وبعض الاقتباسات (مقرر موقع) مُتَّحِداً بقرار برناسي UK Parliamentary Report The (National Health Service Drugs Budget 1994 HMSO London) حيث حَصَلَ اثنا عشر عضواً في البرلمان على التية من حوالي 100 منظمة وفرداً، شعوراً أو كتابةً، وإنه من المنهش والساو معاً أن تكون قاديير على استمرار الاقتباس والموافقة من مثل هذه المصادر MJB و PNB.

• فشل الأطباء في المحافظة على المواكبة العلمية (راجع امتثال الطبيب).

يُبرز وصف الدواء المبرمج بالحاسوب بعضاً من هذه المسائل، ومثال ذلك، المراجعة المنتظمة والفورية للدواء المريض، وتوفير الأسماء الجنيسة من التجارية فوراً، وتوفير الإتاحة السريعة لكثييات الوصفات formularies ودلائل وصف الأدوية prescribing guidelines.

احتواء التكلفة Cost-containment

يُلفت موضوع احتواء التكلفة في المعالجة بالوصفة الدوائية، إنتباهاً متزايداً. وقد يكتنف نشاطين مثيرين للنزاع على نحو خاص:

1. استبدال الجنيس *Generic substitution*، حيث يستبدل مستحضراً جينياً (بوساطة الصيدلي) بدلاً من المستحضر المسجل الملكية (الاسم التجاري).
2. الاستبدال العلاجي *Therapeutic substitution*، حيث يستبدل دواءً ذا بنية كيميائية مختلفة بدلاً من الدواء الموصوف بوساطة الطبيب. يعتقد أن الاستبدال من النصف الكيميائي نفسه يمتلك خواص فارماكولوجية متشابهة ويعطي مفعلة علاجية مشابهة. ويُعدّ الاستبدال العلاجي شأنًا خلافياً، ولاسيما عندما يحصل دون مشورة الوصاف، وقد تُرفع قصية قانونية عند حدوث نتيجة علاجية صائرة.

تستحق الوقائع والآراء التالية التفكير:

- لا يزال إيفاق الخدمات الصحية الوطنية في المملكة المتحدة على الأدوية 9-11% (من التكلفة الإجمالية) على مدى يقارب 50 عاماً خَلَّت.
- يُفق 80% من التكلفة الإجمالية للأدوية بوساطة الممارسين العامّين، أي في الرعاية الأولية.
- يتناول الأشخاص فوق عمر 65 عاماً 13 وصفة وسطياً في السنة - وهذا ضِعف ما يتناوله الجمهور عامةً.
- يبلغ وسطى تكلفة الرأس من الأدوية التي تلبى حاجة الأشخاص فوق عمر 75 ما يماز خمسة أضعاف الأدوية التي تلبى حاجة ما دون عمر التقاعد (عمر التقاعد في

المملكة المتحدة للنساء 60 عاماً؛ وللرجال 65 عاماً (تقرير).

• قد تضر قلة وصف الدواء Underprescribing بصحة المرضى تماماً كضرطها overprescribing.

يُعدّ توجيه الخوافز والعقوبات إلى جودة وصف الدواء وكميته شأنًا هاماً وحاسماً: "من الخطأ أن يشجّع الإهمالك الكبير بمسألة التكلفة المجرّدة، على الإقلال من وصف الدواء، أو أن يضرّ برعاية المريض" (تقرير).

تتضمّن أسباب الإقلال في وصف الدواء **Reasons for underprescribing** نقص المعلومات أو نقص الرغبة في استعمال ما يتوفر منها (يُفترّص وجود فائض في المعلومات لدى الدول الثرية اقتصادياً)؛ والخوف من أن نلام لأجل التفاعلات الضائرة (يؤثر هذا على الأطباء الفاقدي الثقة في أن تمنحهم إياها معرفة المبادئ الفارماكولوجية)؛ والخوف من العقوبات تجاه وصف أدوية مفرطة التكلفة. ويُعدّ تكرار الوصفة وتكلفتها أخفض لدى الأطباء الأقدم عمراً مقارنةً مع الأحداث سنّاً. ولا يوجد ما يبرّر التفكير أن مرضى الأطباء الأكبر عمراً في حال أسوأ بالنتيجة.

تكرار الوصفات Repeat prescriptions

إنّ ما يقارب ثلثا وصفات الممارس العام (طبيب الأسرة) تكررّ الدواء (يصدر النصف بوساطة استشارة الطبيب والنصف الآخر عن طريق مُستلم الوصفة دون اتصال المريض بالطبيب): وتُقبل 95% من طلبات المرضى دون نقاش إضافي؛ كان لدى 25% من المرضى الذين يتناولون وصفات مكرّرة 40 تكراراً أو أكثر من قبل؛ يكررّ 55% من المرضى فوق سن 75 عاماً الدواء (مع المراجعة الدورية).

يتناول العديد من المرضى الدواء نفسه لسنوات للسبب الأفضل، أي عندما يتوفر لتشخيص المُحكّم معالجة فعّالة، كالصرع epilepsy، والسكري diabetes، وفرط ضغط الدم hypertension، لكن بعض المرضى لا يكررون هذا الدواء.

التحذيرات والموافقة المستتبيرة

WARNING AND CONSENT

من واجب الأطباء المهني الإعلام والتحذير، فقد يقوم

المرضى المُعلّمون والمُثَقَّفون على نحو متزايد، بالاختيارات الشخصية ذات المعنى، وهذا من حقهم (ما لم يختاروا الابتعاد عن حيار الطبيب، وهذا من حقهم أيضاً).

تحذيرات المرضى لها نوعان:

- التحذيرات المؤثرة على خيار المريض في قبول المعالجة أو رفضها.
- التحذيرات المؤثرة على مأمونية المعالجة عند الشروع بها، ومثال ذلك، اختطار إيقاف المعالجة، وحدث السمية الدوائية drug toxicity.

الدواء المأمون هو فقط ذاك القابع في رزمته package الأصلية، تماماً مثلما يقول المهندسون إن الطائرة المأمونة هي فقط تلك التي تقع على الأرض في الهواء الهادئ في مطار مُهْمَل أو في حظيرة طائرات موصدة. يُخَوَّل المرضى التذمرون لأن يُحذَرُوا من مخاطر الأدوية عندما تكون غير مأمونة، وينبغي توضيح هذه المخاطر لهم، أي احتمالية هذه المخاطر وطبيعتها ووجاهتها.

لا يوجد إيجاب قانوني رسمي أو أخلاقي للأطباء في تحذير جميع المرضى من جميع العقابيل الصائرة الممكنة جرّاء المعالجة. فواجبهم تكيف المعلومات التي يدلون بها (لا بالقليلة جداً، ولا الكثيرة التي تسبب التباساً) بحيث يستفيد منها المريض وتلبّي فضوله واهتمامه. وينبغي للأطباء تحذير المرضى من إمكانية حدوث الإصابة عندما يوجد اختطار "حقيقي" (ولتقل 1-2%) متّصل في إجراءات حدوث بعض من سوء الحظ، ومع ذلك تُجَزّز المعالجة. وهكذا ينبغي للأطباء مراعاة شخصية المريض، وكذلك أرجحية ظهور أيّ سوء للحظ وما هو التحذير الذي كان ضرورياً وخصوصاً لمصلحة المريض.³⁶

ينبغي للأطباء مراعاة ما يتمنّى مرضاهم معرفته بصورة فردية وخصوصية (أي، ما يرغبون بإعارته الأهمية) وليس فقط ما يعتقدون (بطريقة أبوية) بوجوب معرفته من قِبَل المرضى. يُعَدُّ إحصار ما هو ملائم للاهتمام الفردي للمريض جزءاً من

الطرق المهنية للأطباء. وعلى الأطباء أن يكونوا جاهزين للدفاع عمّا فعلوه أو وهو الأكثر أهمية ما لم يفعلوه بحالة التحذيرات عندما تسير الأمور على نحو خاطئ، مثل إيلائهم الاهتمام الأفضل للمريض. تنظر المحاكم القانونية بطريقة انتقادية إلى الأطباء الساعين إلى تبرير قلة الإدلاء بالمعلومات بخوفهم من إرباك confuse المريض أو إزعابه (أو بأنهم تركوا الأمور للمريض إلى أن يسأل، هذا ما قاله أحد الأطباء). يشير التوافر المتزايد لورقات معلومات المريض patient information leaflets (PILs) المُخَصَّرة بواسطة المُصنَّع إلى النزعة المتزايدة في إعطاء المزيد من المعلومات. وينبغي للأطباء معرفة ما يقرأه مرضاهم (أو ما لم يقرؤوه، وهي الحالة عادةً) عندما يُعبّر المرضى عن استيائهم.

توحي البَيِّنَات بأن المعلومات الغزيرة عن المخاطر التي تسبب قلقاً anxiety لا ضرورة لها وتجعل المرضى مرعوبين، وبأن ذلك يُعَدُّ مسألة هامشية فحسب ولا يبرّر السياسة العامة في خَطَر المعلومات.

المخاطر القانونية على الوصفين

Legal hazards for prescribers

عندما يحاول الأطباء مساعدة مرضاهم، ولا يُعتَوّن أيضاً بحماية أنفسهم من ادعاءات سوء الممارسة (أو الإهمال) (أنظر احتساب الدّم) سيكونون أدنى من البَشَر. ولقد وُضِعَ الموقف القانوني المتعلق بواجب الطبيب على نحو شائك بواسطة محام متخصص في هذا الحقل:

عولجت فقرة توفير المعلومات للمريض بواسطة القانون (الإكليزي)، وينص أحد أجزائه على أن يؤدي الطبيب واجب التعهد بأنه مُدَبِّن للمريض بإبلاء الرعاية للمعقولة في جميع وجوه معالجته. ويلزم توفير المعلومات كَحَقِّ قانوني للمريض في التعيين الذاتي لحالته. وعادةً ما يُعَدُّ المشل في توفير المعلومات الملائمة حَرَفًا للواجب فإذا ما أدى هذا الخرق إلى إصابة المريض ومعالجته تقوم أسس المطالبة بالتعويض.³⁷

لا يُعَدُّ الاحتفاظ بالسجلات الطبية الملائمة، والمكتوبة في وقت الاستشارة (التي كثيراً ما تحمل ممارسة طبية جيدة فحسب، بل أفضل طريقة لتأكيد وجود جواب على

³⁶ Legal correspondent 1980 British Medical; Journal 280:575

Ian Dodds-Smith "

الادعاءات غير المؤثرة، وقد عملَ بها مؤخراً، عندما خُتبت
الذاكرة³⁸، فعلى سبيل المثال، اُحدِرت ادعاءات المرضى بشأن
المعالجة المسبَّبة للضرر، عندما كان الطبيب قد أعطى التحذير
الملائم سلفاً.

كُتِيبات الوصفات، والدلائل الإرشادية، والأدوية "الأساسية"

FORMULARIES, GUIDELINES AND "ESSENTIAL" DRUGS

يتزايد إدراك الأطباء بمحتاجهم إلى إرشاد عبر القائمة الوفيرة
(آلاف المستحضرات الدوائية)، وتُقَدَّم لهم على نحو مغرٍ
بواسطة الصناعة الصيدلانية. تعدّ الصناعة الصيدلانية (صِف
دوائي) والحكومات ("أَتَّفِقَ قليلاً) مصادر رئيسية للإرشاد؛
إضافةً لهيئات الرقابة الإدارية النامية (لكسب الربح) وهيئات
التأمين ("أَتَّفِقَ قليلاً)؛ والمجلات الدوائية المتعددة التي تقدم
نصيحةً مستقلة، يفترض أنها غير مُتَحَيِّزة ("صِف على نحو
ملائم").

³⁸ كتب أستاذ علم الأدوية السريري الذي قام بدراسات خاصة حول وصف
الدواء ومعلومات المريض: ماذا ينبغي على الوصَّاف أن يسجل في المذكرات

notes

لا يبدو مُتَّبعاً وقتاً للأشكال الموسومة من مذكرات الممارسين العاملين
تسجيل المعلومات التصيلية فيها. وهكذا فالحل الوسط هو الأفضل. اقترح
أن يكرَّس الأطباء موضعاً لتسجيل حقيقة تحذيرهم المرضى من المعالجات
ذات المخاطر الكامنة. تتضمن الأمثلة النوعية وَصِف لاحتياطات النظام
العذائي الواجب إتباعه إذا ما وَصِف مثبط لأكسجين إحدادي الأمين
monoamine oxidase وكذلك توزيع بطاقات المعالجة بالسترويد
steroid treatment cards للمرضى الذين يستعملون الريدرويدون.
وعلى نحو مشابه، من الحكمة تسجيل أد تبع المرأة اليافعة المعطاة مركباً
شبه راتيسي ratinoid لأجل العُدِّ ance الاحتياطات تناولها ممانعات
الحمل contraceptives الكافية، أو تحذير المريض الذي يتناول
الكاربامازول carbimazole من التسمُّم الدرقي thyrotoxicosis ما
يبلغ حجرة المراحة في حال حدوث التهاب حلق وخيم severe sore
throat.

"نُفَّع أخصار جلده على الرغم من جميع هذه الشكوك، حيث يُعَدُّ المرضى
المتقنون للوربيقات الخاصة بالمرضى راضين أكثر من أوتك عبر التلغيف لها.
ويعد المرضى الراضين عن معالجتهم أقلَّ نزعةً للشكوى، ولهذا يُفترض
بأنهم أقلَّ ميلاً لاتخاذ إجراء قاموسي ضد الوصَّافين" George CF 1994
Prescribers' (Journal 34 7-11

على الرغم من إدراك الصناعة الصيدلانية، في أكثر أوقات
انتعاشها، بأن عالمها المثالي، كان عالمًا يُنصَح فيه الأطباء
ويعلمون بواسطة الصناعة وحدها ويصِف فيه الأطباء ما
يشاؤون³⁹ من الأدوية ولأي شخص بلا قيود، وللمدة التي
يريدون ولم يرغبون ولأي شخص، بدلاً من المريض الذي
يدفع، ولقد كان هذا حلمًا لا معقول عن "أرض لا وجود لها
إطلاقاً".

تدرك الصناعة أن عليها تعلُّم طريقة التعايش مع بعض
أنواع القيود، ويعدّ كُتِيب الوصفات أحد وسائل هذه القيود،
وهو قائمة من مستحضرات دوائية إضافةً لمقايير متباينة من
المعلومات الإضافية. وقد يضع كُتِيب الوصفات هذا قائمةً
بجميع الأدوية المرخَّصة وطنياً، والقابلة للوصف من قبل المهن
الصحية، أو قائمة بالأدوية المُفَضَّلَة فقط.

يمكن وضع القيود على ما يُعاد إلى الطرف الثالث الدافع،
أو على مجال من المستحضرات المخرونة في المستشفى (وما
يُختار بواسطة لجنة المداواة والأدوية المحلية، التي ينبغي
وجودها في جميع المستشفيات أو في مجموعات من
المستشفيات)، أو على المجال الموافق عليه باشتراك الممارسين
العامين أو المركز الصحي للرعاية الأولية.

تُعدّ جميع كُتِيبات الوصفات المُقَيِّدة restricted
formularies مدفوعة بقوة لإنفاذ التكاليف دون إضعاف
الوصف الدوائي الملائم. وينبغي لها وضع الاحتياط لوصف
الدواء خارج مجالها في حالات الحاجة الخاصة مع "عبارة
تُخَطِّي escape clause".

³⁹ يصعب الآن تقدير الحماس السادج والوثوق بالأطباء حيث يسمح بحقوق لا
محدودة تقريباً في الوصف (في السنوات الباكورة للخدمات الصحية الوطنية
في المملكة المتحدة UK التي ظهرت للوجود عام 1948). كانت البره
بنداً في الوصفة الدوائية في للمستشفيات حتى العقود الأخيرة، وقد بُرِّ
التفتيش وصول رجاحة واحدة من كل عشرة. والأكثر حداثة (1992) قد
يُستهلك عددٌ أقل من حلوى البودينج في عيد ميلاد هذا العام. إذ أُلغيت
حلوى البودينج حديثاً من القائمة العجيبة للسود التي كانت قابلة للوصف
الطبي للمرضى. لقد أُلغيت بواسطة مكاتب قسم الصحة دون شكوى
الأطباء، على خلفية انتقادها لأي فمة علاجية أو سريرية (Lancet 1992
340: 1531).

حيث يُحدّد الأطباء الإمكان في نقصير مرضاهم أكثر من نقصيرهم هم أنفسهم.

امتثال المريض PATIENT COMPLIANCE

امتثال المريض هو مدى سلوك المريض الفعلي المتفق مع النصائح والتعليمات الطبية: قد يكون كاملاً، أو جزئياً، أو تائهاً أو غير موجود، أو يكون امتثالاً مفرطاً *overcompliance*. يُعدّ إجراء التشخيص والمعالجة الفعالة بوصف الدواء اعتماداً على البيئة خيرة مُرضية للأطباء، ولكن يفترض الكثير من الأطباء أن المرضى يتعدون ما يقال لهم على نحو مُستحب ودقيق، أي، يحصلون على الدواء ويستهلكوه وفقاً للتعليمات. ولكن هذا الافتراض خاطئ.

يقارب عدم تمثّل (أو استهلاك) الوصفات⁴² (المملكة المتحدة UK) حوالي 5% ويزيد عن 20% لدى المسنّن (الذين لا يدفعون رسم الوصفة). لا بسبب نقص المال المطلوب دفعه مقابل الدواء، بل لنقص الحافز.

قد يفشل حوالي 25 - 50% (وكثيراً ما يتعدى ذلك) من المرضى في إتباع التعليمات بعد الحصول على الدواء، بدرجة هامة (يتناولون 50 - 90% من الجرعة الموصوفة)، أو لا يتناولوها أبداً.

يُستعرّف عدم امتثال المريض *Patient noncompliance* على أنه عامل رئيسي في الفشل العلاجي في الممارسة الروتينية وفي التجارب العلاجية العلمية؛ لكنه من المُحزن القول بأن الأطباء غير ممثلين عادةً في علاج هذا الموضوع. يعد جميع

وهكذا تُعدّ كميّات الوصفات المقيّدة دلائل لوصف الدواء. ويوجد الاحتياطي منها من المصادر الوطنية، والمستشفيات، ومجموعات الممارسين والمنظمات التخصصية (الصرع، السكري *diabetes mellitus*). الأدوية الأساسية *"Essential" drugs* "قد تحتاج الدول الضعيفة اقتصادياً المساعدة في إنشاء كميّات الوصفات. وقد نأثت المساعدة التكنيكية في المتناول منذ عام 1977 من منظمة الصحة العالمية (WHO) مثل نموذجها لقائمة الأدوية الأساسية، أي الأدوية (أو ما يمثلها من أصناف الأدوية) التي تُرضي احتياجات الرعاية الصحية لغالبية السكان؛ لذا ينبغي إتاحتها في جميع الأوقات بمقادير كافية وبأشكال تقدير الجرعات *dosage* الملائمة، ويمكن للدول المحتاجة لمثل هذه الصحة استعمال القائمة كأساس لاختياراتها الذاتية (تتشر منظمة الصحة العالمية WHO أيضاً نموذجاً عن معلومات وصف الدواء)⁴⁰. وتُحدّد القائمة كل بضع سنوات وتحتوي ما يماهر 300 بنداً ولقد وفّرت القائمة المعاصرة في المُحقّق 1 من هذا الفصل.

لا تُحدّد الصناعة الصيدلانية مفهوم تصنيف الأدوية كأساسية، إذ يقتضي ذلك أن الأدوية الأخرى، غير أساسية. لكن برنامج منظمة الصحة العالمية لفتّ الانتباه لهذا وأعاره اهتماماً واستحساناً كبيرين (أنظر سلسلة التقارير التقنيه لمنظمة الصحة العالمية WHO Technical Report Series استعمال الأدوية الأساسية: الطبعة المعاصرة).

الامتثال أو المطاوعة Compliance

تشمل المعالجة الناجحة ولاسيما الطويلة الأمد، مداولة كبيرة تتجاوز اختيار الدواء المعياري. إذ يكتنّف امتثال المريض والطبيب⁴¹. ويُعوّل النّظر إلى الأحرر كثيراً (س قبل الأطباء)،

⁴⁰ توجد وكالة لمشورات منظمة الصحة العالمية في جميع دول الأمم المتحدة.

⁴¹ كان ثمة اعتراض على مصطلح الامتثال أو المطاوعة *compliance* حيث له وقع للموقف السلطي *authoritarian* القديم، فيعني حيناً "الطاعة" "الأوامر الأطباء. وقد اقترحت كلمة توافق *concordance* كبديل، حيث تُقرّ عن الإردواجية بين وصف الدواء (بوساطة الطبيب) وتناوله (بوساطة المريض). وغنّنا إلى مصطلح الامتثال أو المطاوعة *compliances* مشيرين

إلى تطبيقه على نحو متعادل على الأطباء الذين لا يحافظون على مطالعة تعليمات وصف الدواء للمعاصرة وإتباعها، وكذلك على المرضى الذين فشلوا الحفاطة على النظام الدوائي *drug regimen* لأي سبب كان.

⁴² يتزايد العديد من العوامل بعدم استهلاك الوصفة الدوائية. وربما يعود تمثّل *cameo* الشخص الأقل رغبة في إعادة شراء الوصفة الدوائية إلى النساء المتوسطات العمر، عمر المعينات من الضرائب (في الخدمات الصحية الوطنية في المملكة المتحدة) واللاتسي تتطلّب حالتهنّ الأعراضية *symptomatic* وصمة دوائية "مرهقة" تصدر عن الممارس العام الخاضع للتدريب أيام الأحد (Beardon P H G et al 1994 British Medical Journal 307: 846).

المرضى غير ممثلين على نحو كافٍ⁴³، فلا يمكن توقع الامتثال الحيد على نحو يُعوَّل عليه في المعايير السريرية، وعادةً ما يُعوَّل على عدم الامتثال.

قد يؤدي الامتثال غير المكشوف، إضافة إلى فشل العلاجي، إلى الاعتقاد بأن الدواء المُفضَّل غير فعال في حين أنه فعال، ممّا يؤدي (إلى إعطاء أدوية المرتبة الثانية). قد يحدث عدم الامتثال:

- إما بسبب عدم فهم المريض للتعليمات، فلا يستطيع أن يمتثل⁴⁴،
- أو عندما يفهم المريض التعليمات، ولكنه يفشل في تنفيذها.

العوامل الأولية في ضعف امتثال المريض:

- تكرار التدبير العلاجي الدوائي وتعقيده. أبدت كثير من الدراسات أن الامتثال يُبْطَأ بتعدد الأدوية polypharmacy. أي تناول أكثر من ثلاثة أدوية أو أكثر معاً في أحيان محدّدة،

⁴³ جرى التليغ عن عدم امتثال هام يقارب 20% من المرضى رغم بوعيتهم بالعقاييل الوخيمة لعدم الامتثال (الرَّزَق glaucoma. العمى blindness) (الروح الكئوي renal; transplant رفض المضر organ rejection)، ويستطيع اختصاصيو علم النفس psychologists اقتراح تفسيرات لهذا الأمر.

⁴⁴ حكايات تحذيرية Cautionary tales

- تطلّب رجل عمره 62 عاماً إعطاء منشقة ذات جرعة مُقاسَة metered dose inhaler (الأول مرة) "وأخيراً أن يرشّ spray الدواء إلى الحلق throat" فثبّت أنه كان نُصَوَّبَ الحلاّلة الهوائية aerosol نحو عنقه في الأمام ويردّ سون مصروبه الدرقية مما يملّي عليه مسيره لذي، أربع مرار. يوماً عى مدى أسوسى Chiang AA, Lee J C 1994 New England (Journal of Medicine 330 1690)

مريض طُنَّ أن "تحت اللسان sublingual تعسى قابلة التحدث بلعنين؛ طُنَّ مريض آخر أن الأفراس المنطمة للأوعية الدموية المسبودة tablets cleared obstructed blood vessels تعمل بامجارها داخل هذه الأوعية (EA kay) ترجع هذه الإشارة دون شك إلى الاستصاال العائتي اصطلاح "الأدوية المكسرة للحلطة Clot-busting drugs" (الحالات الخثرة thrombolytics)

- إن هذه الأشنة منطرفة، ومعظمها خميّ جداً وقلما تكون قابلة للتحري. قد يتسم الأطباء من سداجة المرضى المتجاهلة، لكنه يسعى عليهم أن يستبدلوا بهذه الانسامة النورّد محلاً من قصصهم في إنشاء مثل هذه الحالات.

في اليوم (فلا يمكن عادةً إحراز الامتثال عند إعطاء هذه التوليفات ولو في وقت واحد من اليوم).

- يمكن توجيه عدم الامتثال اللامقصود، أو كثرة النسيان⁴⁵، عبر ربط أخذ الدواء بمشعرات من الحياة اليومية (الإفطار، عند النوم)، وبوساطة تحريم خاص (رُزْم التقويم calendar packs) وبوساطة حتّ مساعدة الآخرين (ومثال ذلك، مقدمو الرعاية، المعلمون).

- علم الامتثال الذكي أو المقصود⁴⁶. يقرّر المرضى عدم حاجتهم للدواء أو أنهم لا يحبون الدواء، أو يأخذون إجازة 2-3 أيام من تناول الدواء.

- النقص في المعلومات. لا تكفي التعليمات الشفوية وحدها؛ إذ وُجِدَ أن حوالي ثلث المرضى غير قادرين على ترديد التعليمات بعد معاداة غرفة الاستشارة consulting. إنّ اللصاقة الشفافة المقروءة على علبة الدواء ضرورية، وكذلك ورقة leaflets المعلومات المرافقة للمريض، التي كثيراً ما يوفرها الأطباء والصيادلة ضمن علبة الدواء package

⁴⁵ يُشكّل الإهمال في الإحصاء الدائري للأدوية (دور إشراف)، خطراً طبياً عند وجود عدم امتثال مقصود كان أم لا، ولا بدّ من اللجوء إلى المشاهدة المباشرة (الإشراف) للإعطاء الفموي أو الحقني (ومثال ذلك، في حالة الفصام Schizophrenia).

⁴⁶ يجب أن تكون الحالة التالية فريدة من بين الأسباب الكثيرة لفشل امتثال المريض:

كان والد لطفل ربوي asthmatic يجلس في الصف الثاني لطبيب في رحلة طيران عبر الأطلطي. فسمع مصادفةً أحد الأطباء يُعزّ عن الشك في المأمونية الطويلة الأمد لدى الأطفال لكونهم سيرويدات الإنشافية. فقاطع العبادة قائلاً أن ابنه يأخذ هذه المعالجة؛ أجرى حديثاً طويلاً مع أحد العييين، الذي ذكرَ اسمه. فعند الوصول، أرسلَ هذا الوالد فاكساً لزوجته في المنزل لإيقاف المعالجة عن ولدهم فوراً، فمُتَلَّت، فأصيب هذا المريض المصبوط جيداً بنكس خفيف brisk relapse بعد يومين، ثم استجاب لمعالجة عاجية بوساطة طبيب الأسرة (المتابع للدلائل الإرشادية guidelines المعاصرة المنشورة آنذاك في المجلات الرسمية بوارع من ضميره الحي) ثم تيسّ لطبيب الأسرة هذا أن الطبيب المسافر بالطائرة كان عسراً في فريق تحرير المجلة انسى نشرت الدلائل الإرشادية guidelines حديثاً حيث كانت تفصّل الكورتيكو سيرويد الانشافي (Cox S 1994 Is eavesdropping bad for your health? British Medical Journal 309, 718)

استراق السمع يسى لصحتك؟

inserts. (من المعروف في المستشفيات أن الصيادلة تتخلصون مما تظمه علبة الدواء هذه لأنها تثير المشكلات في عملهم الروتيني عند إعطاء الدواء).

• نقد العلاقة الضعيفة بين المريض والطبيب وكذلك الافتقار لحافز سائل الدواء وفقاً لتعليمات محدداً رئيسياً للوصف الذي قام بالتشخيص الكامل تقريباً والوصفة الدوائية الصحيحة، إذ تنقص الحاجة بواسطة عدم امتثال المريض. ويوفر التفريغ السريع لأعراض المرض المزمنة، ولا سيما الناكس منها، الحافز الأقوى، أي الحافز الدائري للامتثال. ولكن عندما لا يشعر المريض بعلة، وتكون التأثيرات الصائرة عاجلة، وتُدرَك المنافع على أنها بعيدة، مثال ذلك، فرط ضغط الدم، حيث يُلزم العلاج لسنوات كثيرة، ولذا ينبغي للأطباء الإعداد الواعي لأنفسهم لإحياء حافز امتثال المريض. وأفضل أسلوب في تحريض امتثال المرضى يكون بجعل علاقة المريض بالطبيب حميمة. ولا يُتوقع أن يتشاعر الأطباء مع جميع مرضاهم، لكن هذه المساعدة كبيرة (حيث لا يأتي التشاعر طبيعياً) عندما يبذلون جهداً إيجابياً في فهم ما يجب أن يشعر به المرضى تجاه عائلهم illnesses ومعاجتهم، أي التشاعر to empathise مع مرضاهم. لا يُعد هذا سهلاً دائماً، لكن إنجازها هو العمل المهني الصحيح، والخليفة أنه جزء من الواجب المهني والرعاية.

اقتراحات تحسين امتثال (مطابقة) المريض بواسطة

الأطباء:

- تكوين صلة لا سلطوية، أو تشاركية مع المريض وإعطائه فرصة طرح التساؤلات.
- خطة تدريب علاجي تكون بالعدد الأدنى من الأدوية وأوقات تناولها، ووسطها بما يحاكي أسلوب حياة المريض. واستعمال توليفات الجرعة الثابتة -fixed-dose combinations أو الإطلاق المديد sustained-release (أو المدخّر المقابل للحقن injection depot)، حيث يكون ملائماً، وترتيب الإشراف المباشر على كل جرعة في الحالات الاستثنائية.
- توفير معلومات شفهية ومكتوبة ومعدلة بحسب فهم المريض

وحاجاته الطبية الثقافية.

- استعمال المصنوعة المرافقة للمريض، ومثال ذلك، أوراق التقويم، عندما تكون ملائمة، أو نُظْم الجرعة المرصودة monitor-dose system، ومثال ذلك العلب المقسمة التي تحمل لصافة.
- مشاهدة المريض بانتظام وليس نادراً جداً بحيث يشعر المريض بإهمال الطبيب له.
- استعمال المذكرات المشغلة بالحاسوب computer generated reminders في إعادة الوصفات.

ما يحتاج كل مريض إلى معرفته ⁴⁷
<ul style="list-style-type: none"> • تقييم المرض وسبب وصف الدواء • اسم الدواء • للفرض - لعلاج المرض و/أو - لتفريغ الأعراض، أي ما أهمية الدواء، سواء تمكن المريض من الحكم على نجاعته أو عندما يمكن توقع حدوث المنفعة. • كيف يتناول الدواء ومتى؟ • ما العمل عندما تفقد جرعة لوائية، وهل يمكن فعل شيء بهذا الخصوص؟ • ما المدة المطلوبة المحتملة لاستعمال الدواء؟ • كيف تُمَيِّز الآثار الصائرة وما ينبغي فعله حيالها، متضمنة للتأثيرات على قيادة السيارة؟ • أي تأثير مع الكحول أو الأدوية الأخرى.

⁴⁷ بعد Drug and Therapeutics Bulletin (1981) 19 73 Patient information leaflets عدا صرف الرزمة الأصلية أو علبة المريض patient pack هو الطبيعي في الدول المميرة اقتصادياً، أي يتلقى المريض علبة لورمة غير مفتوحة، مثل ما عاذرت المصنع تماماً. تحتوي هذه الرزمة على وُريقات معلومات المريض (PIL) patient information leaflets (ولهذا يُزوّد مع أي تكرار للوصفة). يُحسّن عتواها على نحو متزايد بواسطة سلطة منظمة. وتُعَد المتطلبات شاملة لحماية كل من المصنع والسلطة المنظمة في هذا العصر التسارع إلى رفع ادعاوى، وهذا ما يُصعب بعض الشيء من محابة المريض لوريفات معومات المريض PIL. لكن بيّت الدراسات أن المرضى المتلقين هذه الُوريفات أكثر رضاً من لا يتلقوها. ويحتاج الأطباء إلى نسخ من هذه الُوريفات ليتمكنوا من مناقشة مرضاهم القارئ لها (وغير القارئ).

عن ميعات تناول الدواء وبالجرعة الصحيحة، وإلى المدى الذي تقاد معه حياقم بوساطة هذه الغاية وحدها.

تقييم امتثال المريض Evaluation of patient compliance لا يبدو أن مجرد سؤال المرضى عن تناولهم الدواء وفقاً للتعليمات، يوفّر بينة يعول عليها⁵⁰؛ فمس الممكن حدوث شيء ما يُخلّ بالامتثال، ويعتبر أن هذا ما يحدث كثيراً. تعتمد تقييمات الامتثال على دراسات تستعمل ضروباً من المقاييس.

يُظهر طلب إحضار حاويات الأدوية إلى الطبيب لِقَد الأقرص أثراً أضعف بكثير من إشعار المريض بحرص الطبيب على امتثاله (وهذا مفيد)؛ فغياب قرص من حاويته لا يعي بالضرورة دخول جسمه. ومن جهة أخرى، وعلى الرغم من معرفة ممارسة الخدعة عمداً بوساطة المرضى، فإن المحافظة الفعالة على بجاح الخدعة لمدة طويلة تتطلب جهداً يفوق قدرة معظم المرضى الميالين لفعل كهذا. ينطبق هذا الشيء على استعمال نُظُم تقدير الجرعات المرصودة (monitored-dosages system) (ومثال ذلك، العُلب المقسّمة compartmented boxes) كمعيات للذاكرة وعلى استعمال الحاويات الالكترونية التي تُسجّل أوقات فتحها.

توفّر بعض التأثيرات الديناميكية الدوائية، ومثال ذلك سرعة القلب hart rate مع مُخصّص المُستقبّلات الأدرينية - البيتا beta-drenoceptor blocker سمة فيزيولوجية تشير إلى وجود الدواء في الجسم.

الامتثال أثناء تطوير دواء جديد

Compliance in new drug development

يمكن لعدم الامتثال المكتشف أو غير المكتشف أن يُطلّ التجارب العلاجية (التي يسعى رصدها باستمرار). يمكن أن

⁵⁰ لاحظ أنقراط (القرن الخامس قبل الميلاد) كذب المرضى فيما يتعلق بالامتثال. قد يكون أسلوب سؤال المريض هاماً، ومثال ذلك، قد يعطى السؤال "هل كنت قادراً لتناول الأقرص؟" إجابة صادقة، في حين أن السؤال "هل أخذت الأقرص؟" قد لا يعطي الإجابة الصادقة، فقد يُعهم السؤال الأخير من قبل المريض باطوائه على انتقاد شخصي (Pearson 1982 British Medical Journal 285: 757).

المعالجة بالإشراف المباشر Directly observed therapy (DOT):

(حيث يُشرف شخص مسؤول عليه، على كل جرعة). إضافة للمناطق التي يوجد فيها اهتمام واضح بالمرضى المُشرف عليهم، ومثال ذلك الأطفال، وتُطبق المعالجة بالإشراف المباشر (وتُفرض) عندما يشكّل المرضى غير المتعاونين الطلقاء مصدر خطر على المجتمع، ومثال ذلك التسرّن المقاوم للعديد من الأدوية multiple-drug-resistant.

كان المثال الجدير بالملاحظة عن عدم الامتثال رجلاً عمره 71 عاماً حاول الانتحار ووُجد في منزله 46 زجاجة تحتوي 658 قرصاً. وبين تحليل وصفاته الدوائية توقّع تناوله 27 قرصاً مختلفة النوع وعلى مدى 17 شهراً⁴⁸.

تجري من وقت لآخر حملات اجتماعية في إحدى المناطق لجمع كل الأدوية الزائدة عن حاجة المنازل. وعادة ما يُطلب من العموم تقديم الأدوية إلى صيدلياتهم المحلية. ففي إحدى مدن المملكة المتحدة (تعداد سكانها 600000) جرى تسليم 500000 وحدة دوائية صلبة (أقرص، كبسولات،...) باليد (أنظر تكلفة الفرصة)؛ إلا أن مثل هذه الكميات تُسبب في مشكلات محلية بسبب هذا التصرف المُبدّد للمأموية.

العوامل غير الهامة في الامتثال: السر⁴⁹ (عدا الأعمار المتطرفة)، والجنس gender، والذكاء (عدا نقصه المتطرف) والمسوى الثقافي (احتمال).

الامتثال الزائد Overcompliance قد يتناول المرضى

(أكثر من 20%) زيادة عن الدواء المرصوف، وربما يريدون الجرعة بمقدار 50%. يُعدّ الامتثال الدقيق هاماً في الأمراض ذات التداوير المتكررة أو المعقدة، مثل الزرق glaucoma حيث تكون الرؤية sight في موضع الاحتطار، وغمة أمثلة عن مرضى موسومين في تنفيذ تعليمات أطبائهم الشديدة إلى درجة أنهم يراقبون الساعة في حال من القلق anxiety لتفادي أي انحراف

⁴⁸ Smith SE et al 1974 Lancet 1 937.

⁴⁹ ولكن، كثيراً ما يتناول المستون عدداً من الأدوية العامل الرئيسي لعدم الامتثال - لهذا يُعدّ رصد الامتثال في هذه الفئة العمرية هاماً على نحو خاص. يتلقى الشخص من الفئة العمرية فوق الستين عاماً (المملكة المتحدة) دوائين أو ثلاثة وسطياً.

يؤدي التأثير المُخَفَّف لعدم الامتثال غير المكتشف (زيادة الجرعات الموصوفة) في محاولات تطوير دواء جديد إلى التوصية (الترخيص) بالجرعات العالية على نحو غير ملائم ميدانياً (مع سمية toxicity بعد التسوق، بحالة للممثلين الجديين)، مما يوجب إنقاص الجرعة المعيارية حالاً (ربما يكون هذا مع بعض الأدوية المضادة للالتهاب الستيرويدية الحديثة).

امتثال الطبيب DOCTOR COMPLIANCE

امتثال الطبيب هو مدى وفاء سلوك الأطباء لواجبهم المهني:

- أن لا يكون مهملاً.
- تبني التقدم الحديث عندما يترهن على نحو كافٍ (الذي عادة ما يتباطأ به الأطباء).
- الوصف المبسوط⁵¹.
- إخبار المرضى بما يحتاجون إلى معرفته.
- الحدّر، أي إدراك أهمية فعل وصف الأدوية.

تبيّن في إحدى الدراسات في مستشفى جامعي يتوقع أن يكون رفيع المعايير وجود خطأ في استعمال الدواء (في الجرعة، والتكرار، وطريق الإعطاء) في 3% من الوصفات وخطأ في كتابة الوصفات (في ما يتصل بالتعليمات المعيارية للمستشفى) مقداره 30% وكان العديد من هذه الأخطاء تافهاً، ولكن كان العديد منها بسبب إعطاء جرعة مفرطة overdose، أو بسبب تأثرات دوائية خطيرة أو بسبب معالجة مقوصة undertreatment.

ويُبيّن دراسات المستشفيات الأخرى وجود معدلات مغلوطه في إعطاء الدواء تقارب 15 - 25% ترتفع بسرعة عند إعطاء أربعة أدوية أو أكثر معاً، كما هي الحال غالباً؛ تُبيّن الدراسات على المرضى الداخليين inpatient في المستشفى أن

⁵¹ تتضمن المصوطة مسؤولية قانونية. كتب أحد الأطباء إنتال Intal (صوديوم كروموجليكات sodium cromoglycate) لمريض ربوي asthmatic. قرأها الصيدلي إندرال Inderal (بروبرانولول propranolol) فمات المريض. انظر أيضاً أسماء الأدوية

تلقّي كل مريض لحوالي ستة أدوية، وما يصل إلى 20 دواء أثناء الإقامة، ليس بالنادر. لم يؤثر توفر المعلومات (عن مضادات الميكروبات) على وصف الدواء، ولكن سؤال الأطباء على نحو لطيف تبرير وصفاتهم أدى إلى هبوط ملحوظ في وصف الدواء غير الملائم.

وكسلاحة أشد قسوة، لا يمكن إنكار الإهمال الذي حدث في السنوات الأخيرة، حين أعطى الأطباء أدوية لاستعمالات تبيّن أنها خاطئة في ما بعد باعتراف الجميع (ومثال ذلك، في طريق الإعطاء و/أو الجرعة)، فأُتهموا بالقتل غير المتعمّد manslaughter ثم أُدينوا. فكتب مملاتهم المصدومين بما حدثت في المنشورات الطبية مقدّمين تعاطفهم مع وزملاتهم، وغالباً ما يكونون من حديثي السن، وزملاء دراسة؛ "ذاهب أنا، لكن إلى حيث رحمة الله"⁵² There, but for the grace of God, go I. لكن استجابة عموم الناس لم تكن بالودّية. ولقد وضع الأطباء أنفسهم في المقدمة كمنهين مدرّبين يقدّمون خدمة مسؤولة، ودوي استعداد مؤهل تجاه الأدوية التي من حقهم القانوني وصفها. ويسرع الناس عامةً وعلى نحو متزايد إلى مطالبة الأطباء بملازمة هذه الأمانة، ويطالبوهم بانتزاع الجزء⁵⁴ حين يفشلون على نحو خطير.

عندما لا تعرف الدواء، اكتشف ذلك قبل أن تستعمله، أو هيئ نفسك لعقاييل شخصية، قد تكون خطيرة جداً، وعلى نحو متزايد.

⁵² بعد القتل عبر المشروع في الأحوال التي لا يوجد فيها مقدار من القتل العمد (الذي يتطلب نية القتل)، ومثال ذلك، حدوث الوفاة بواسطة الإهمال، لكنه أشد خطراً على نحو كبير من مجرد عدم الرعاية؛ التهور، ونقص واجب الرعاية القارية.

⁵³ يعزى هذا القول إلى John Bradford وهو كاهن إنكليزي ومضخّي لـ سيل الدين (القرن السادس عشر)، أثناء رؤيته للمحرم المدان بمرّبه.

⁵⁴ وصف أحد الأطباء إيزو سوربيد دي نيتريت isosorbide dinitrate 20 ملغ كل 6 ساعات فصرّف له الصيدلي بسبب خط اليد عن المقرء فيلوديبين felodipin وباخرة عسها (الجرعة اليومية العظمى للفيلوديبين 10 ملغ). ماتت للمريض وأمرّت المحكمة الطبيب والصيدلي بدفع تعويض قيمته 450000 دولار أمريكي (\$) إلى أسرة المريض Charatan F 1999 British Medical Journal 319: 1450

نقص الجرعة Underdosing

وتُق استعمل الجرعات الدوائية دُون المثلى suboptimal في الأمراض الخطيرة مع التفريط بشيء من النجاعة efficacy في سبيل تجنب الآثار الضائرة الخطيرة. يؤثر هذا ولا سيما في الأدوية ذات المنسب العلاجي therapeutic index المنخفض (أنظر المنسب Index)، أي عندما تتقارب محالات الجرعة المؤثرة والجرعة السامة من بعضيهما أو حتى تتراكب overlap، ومثال ذلك، الهيبارين heparin، والأدوية المضادة للسرطان، ومضادات المكروبات الأميوجليكوزيدية. إن ضغط الجرعة في هذه الحالات وحصول المنفعة العظمى بأدنى احتطار، يتطلبان المعرفة والانتباه.

الأهمية السريرية للجرعة (أو الجرعات) المحذوفة

The clinical importance of missed dose (s)

يحذف المرضى، وحتى أصحابهم ضميراً جرعة أو جرعات أحياناً. ولذا ينبغي إخبار المرضى فيما إذا كان تصرفهم خطيراً وما ينبغي عمله تجاهه إذا ما حدث شيء.

الجرعات المحذوفة

- نقص النجاعة (المرض الحاد acute)
- الانتعاش resurgence (المرض المزمن chronic)
- الارتداد rebound أو متلازمة الامتناع أو السحب withdrawal syndrome.

يتعلق نقصان النجاعة بالخواص الحوائية الدوائية للأدوية. فبعد الهبوط العابر في تركيز البلازما دون المستوى العلاجي المعروف شأناً بسيطاً مع بعض الأدوية ذات العمر النصفى $t_{1/2}$ القصير. وقد تعد الأمور معقدة مع أدوية أخرى، مثل الشفاء recovery من آليات استئجاب الارتجاع السلبي negative feedback homeostatic mechanisms، ومثال ذلك ستيرويدات قشر الكظر adrenocortical steroids. وقد لا ينحدر التأثير العلاجي بالتوازي مع تركيز البلازما، وقد تُعد الجرعة المحذوفة المفردة من بعض الأدوية هامة، ومثال ذلك مانعات الحمل الفموية oral contraceptive، يمكن حذف العديد من جرعات الأدوية الأخرى (دات العمر

النصفى الطويل) قبل حدوث أي انحدار خطير في النجاعة، ومثال ذلك، الثيروكسين (ليفوثيروكسين).

تعد هذه الاعتبارات الحوائية الدوائية معقدة وهامة، وينبغي وضعها بالحسبان بوساطة مصممي الدواء، وباستنباط جداول تقدير الجرعات dosage وغير صحائف معطيات معلوماتية Information Data Sheets. وهكذا ينبغي أيضاً أن تكون غاية المصممين إعطاء جرعة أو اثنين في اليوم (لا أكثر) وقد أُنجز ذلك على نحو أفضل عموماً مع الأدوية ذات العمر النصفى الطويل نسبياً للتأثير البيولوجي، أو تستعمل مستحضرات الإطلاق المديد عندما يكون العمر النصفى للتأثير البيولوجي قصيراً.

وقد تحدث متلازمة الانقطاع Discontinuation syndrome (نكسة recurrence المرض، متلازمة الارتداد rebound أو الامتناع withdrawal) بسبب ضروب من الآليات (أنظر الفهرس Index).

الأدوية الغفل Placebo medicines

الغفل⁵⁵ هو أي مكوّن علاجي يخلو من الفعالية البيولوجية النوعية تجاه الحالة التي تُعالج.

تستخدم الأدوية الغفل لغايتين:

• كشاهد control في التقسيم العلمي للأدوية (راجع التجارب العلاجية).

• منفعة المريض أو إرضائه، لا بوساطة الأفعال الفارماكولوجية، بل بالوسيلة النفسية.

تملك جميع المعالجات مكوّنًا سيكولوجياً، إما ساراً (أثر الغفل) أو مغوياً أحياناً (أثر الغفل السلبي أو الضار⁵⁶ nocebo).

يُعدّ الدواء الغفل سراجاً vehicle للشفاء بالإيمان، ومن المندهش أن يكون ناجحاً عادةً، ولو استخدم على نحو

⁵⁵ كلمة لاتينية: الغفل placebo، ساكون مريض ومقبول

⁵⁶ من اللاتينية: الفعل الضار nocebo. ساعتر، إن هذا المصطلح ليس الاستعمال.

منقطع⁵⁷. وتحمل جميع المعالجات أثر العقل: أي المعالجة الفيزيائية، المعالجة النفسية psychotherapy، المعالجة الجراحية وإدخال المريض في تجربة علاجية، حتى شخصية الطبيب وأسلوبه؛ لكن استقصاء التأثير يعد أسهل بكثير مع الأدوية، فكثيراً ما تُصنع أدوية فعالة وأخرى خاملة متماثلة شكلاً بحيث يمكن حيشد إجراء المقارنة حول تأثيرها.

يعد الاستعمال المتعمد للأدوية كعقل اعترافاً للطبيب بفشله. ولكن كثيراً ما تكون الإخفاقات محتومة، فلا يجد إدانة استعمال الأدوية العقل دائماً.

المتفاعل - مع العقل placebo reactor هو للفرد المبلّغ عن تبدلات في الحالة الفيزيائية أو العقلية بعد تناوله مادة خاملة دوائياً.

يعد المتفاعلون مع العقل Placebo-reactors أناسً يسهل التأثير عليهم بالإحاء أو بأفكار الآخرين وهم مبالون للاستجابة المتحيزة لأي معاجة. وقد ضلّوا الأطباء في القيام بالمطالبات العلاجية المغلوطة.

أما المتفاعلون سلباً Negative reactors، فهم الذين تنشأ لديهم آثار ضائرة جراء إعطائهم العقل، وهم موجودون لكهم قلة والحمد لله.

تسجيب حوالي 35% من العلل الفيزيائية و40% من الأمراض النفسية للعقل. فتفاعل العقل صفة غير ثابتة؛ قد يستجيب الشخص مرة واحدة في موقف واحد ولا يستجيب

⁵⁷ وفقاً لما توضحه الرواية التالية لدليل الجبال المقدس: اكتشف الحداث صناً عمره 15 عاماً تُكَبَّدُ إصابات بالرأس وكسراً سناً في الساق. ولم ترمز مساعدة الطائر المروحة فاضطربا لحمه بواسطة القالة إلى أقرب سيرة لاندروم (على بعد عدة أميال) ومن ثم ملاقة سيارة الإسعاف.

كان الصبسي في صائقة شديدة أثناء إجلاته الطويل الأمد فأعطيناه إنتونوكس Entonox (مربع من أكسيد النيتروز والأكسجين، 50% لكل منهما) بكمية ضئيلة جداً حيث كان لديها أسطوانة صغيرة واحدة فقط. فكان يشعر بحس ملحوظ مع كل جرعة يستشفها من الأنتونوكس (كل 20 دقيقة تقريباً) وبعد حوالي 7 ساعات وضعناه أخيراً على نحو مأمون في سيارة الإسعاف لنقه إلى المستشفى.

اكتشفنا عند دهاها لاسببدال الاسونوكس أن الاسطوانة لا زالت مملوءة بالغاز تماماً بسبب عيوب في المعدات. لم يوجد شك أن شعور الصبسي بتعريض الألم راجع لاعتماده باستنشاق الإنتونوكس.

في وقت آخر في ظروف مختلفة. يوجد بعض الاتساق في غط الشخص السراع للتفاعل مع أي مداخلية علاجية. فقد بيّنت الاختبارات النفسية في إحدى الدراسات على طلاب الطب أن من تفاعل مع العقل يميل لأن يكون مبسط النفس، واجتماعياً، وأقل سيطرة وثقة بالنفس، وأكثر تبجيلاً لمعلمه، وأكثر إدراكاً لوظائفه المستقلة autonomic functions وأكثر عصابية neurotic مقارنة مع زميل الدراسة الذي لم يتفاعل مع العقل ضمن الشروط الخاصة بالتجربة.

ولا بد من التأكيد بأنه ينبغي لجميع متساولي الأدوية أن يدركوا بأن مواقفهم من المعالجة تؤثر كثيراً على النتيجة. فقد يمتنع الشك غير الضروري بالدواء من إنجاز تأثيره، وقد تؤيد الحساسة enthusiasts أو الفقة الزائدين أفعال الدواء.

تعد المقويات Tonics من الأدوية العقل. وتُعرف بأنها المواد التي يُؤمل منها القوة وزيادة الشهية appetite للمضعفين بفعل المرض، اليأس وإفراط الاستمتاع في اللعب أو العمل، أو بسبب القصور الفيزيائي أو النفسي، بحيث لا يستطيع هؤلاء الأشخاص مواجهة كروب الحياة. ويعد الملمّع الرئيسي لمثل هذا الصعف غياب أي عيب defect مُعَيَّر ومحدّد بحيث يوجد له دواء معين. ولما كانت المقويات من الأدوية العقل، فيجب أن تكون خالية من الأذى⁵⁸.

اقتصاديات الأدوية Phamacoeconomics

لا تستطيع، حتى أكثر المجتمعات ثراءً توفير شهية مواطنيها تجاه الرعاية الصحية، بالاعتماد على احتياجاتها الحقيقية ورغباتها والتوقعات منها (عبر واقعة عادة).

وتعدّ موارد الرعاية الصحية مُرشّدة⁵⁹ بطريقة ما أو

⁵⁸ تتضمن المقويات (المرشّصة) المتاحة في المملكة المتحدة. مربع الخطيطان Gentian، المسني (أو الفلوي) (الخطيطان، مادة طبيعية نباتية مُرّة، ومحض الهيدروكلوريك HCl المُنخَف أو بيكربونات الصوديوم) لانتون Labiton (ثامين thiamine، كامبين، وكحول، جميعها في جرعة صغيرة).

⁵⁹ يستعمل المصطلح ترشيد rationing هنا ليتضمّن الحصة من الأولويات وكذلك المُحتفظ الفعلي من الموارد (الأدوية، في هذه الحالة).

المحاولات المبررة للمساواة.

كتب أحد علماء اقتصاديات الصحة⁶⁰:

إن أسلوب علماء الاقتصاد في تقييم المعالجات الدوائية هو النظر إلى مجموعة من المرضى المصابين باضطراب خاص وإلى مختلف الأدوية التي يمكن استعمالها لمعالجتهم. ومن ثم تراعى تكاليف هذه الأدوية المختلفة مع بعض التكاليف المتعلقة باستعمالها (على نحو متصل مع تكاليف عدم إعطاء دواء) بدلالة أثر ذلك على الحالة الصحية (المحافظة على الحياة وجودتها) وأثر هذا أيضاً على التكاليف الأخرى للرعاية الصحية (مثال ذلك، رسوم الإدخال "القبول" إلى المستشفى، والحاجة إلى أدوية أخرى، واستعمال إجراءات أخرى).

يُوصَف علماء الاقتصاد عادةً بأنهم يرغبون بالتركيز على التكلفة، في حين أنهم يرون كل شيء بدلالة التوازن بين التكاليف والمنافع.

ثمة أربعة مفاهيم اقتصادية Four economic concepts ذات أهمية خاصة في ذهن كل طبيب يحمل القلم ليصف الدواء، أي ليوَزَع الموارد.

• تعني **تكلفة الفرصة Opportunity cost** التكلفة التي يُضْحَى بها بغية تنفيذ مساق محدد من الفعل، أي التكاليف هي منافع سابقة في مكان آخر. وعندما يُنفَق المال على وصف الدواء، فإنه لا يتاح لعناية أخرى؛ يمكن النظر إلى الإسراف في وصف الأدوية كتحدٍ لمن هم في حاجة أمس، مثل المواطنين المعاقين عقلياً الموضوعين في مؤسسة institutionalized mentally handicapped citizens المنتفعين من الموارد الرائدة في أي مكان.

• يتعلق تحليل المردود **Cost-effectiveness analysis** بطريقة إنحاز عرض ما بتكلفة مالية في حدها الأدنى، ومثال ذلك، الوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي venous thromboembolism بعد الجراحة بواسطة الهيبارينات، أو الوارفارين، أو الأسبرين، وتطبيق ضغط هوائي خارجي external pneumatic compression. يتضمن التحليل تكلفة ما يلي: المواد والآثار الضائرة، وأي احتارات، وزمن التمريض والتطبيب، وفترة الإقامة في المستشفى (التي قد

بأخرى، إما وفقاً للسياسات الاجتماعية الوطنية أو وفقاً للثراء الفردي. ويعد الجدَل حول الإمداد supply جدلاً حول شكل الترشيد الذي ينبغي اتخاذه وليس حول وجوبه؛ عندما يتوجب أن يكون طاهراً أو مخفياً (عن العموم).

يقوم الأطباء بوصف الدواء ويقوم المرضى باستهلاكه، ويدفع فريق ثالث (الحكومة وشركات الضمان) على نحو متزايد عالمياً، الفاتورة من المال الذي يحصلون عليه من أعضاء يعارضون الصحة على نحو متصاعد، ومن العموم.

ينشغل مشرعو الرعاية الصحية الآن ببذل جهود ضخمة لاحتواء تكاليف الدواء ضمن نطاق ضيق دون إفساد جودة الرعاية الصحية (كما نأمل)، أو من دون تخريب تطوير الأدوية الجديدة المفيدة (وبعد هذا مكثفاً على نحو باهظ وعملية طويلة الأجل). يمكن إنحاز ذلك بنجاح فقط مع إتاحة المعلومات التي يركز عليها حول التكاليف والمنافع، وكلاهما مطلق ونسبي. لا تكمن صعوبات توليد مثل هذه المعلومات أثناء التطوير فقط، ولكن فيما بعد ضمن الاستعمال الفعلي، حيث تكون ضخمة يجري التوجه لها من قبل مهتمين من نوع خاص وهم علماء اقتصاديات الصحة the health economists.

علم الاقتصاد Economics هو علم توزيع الثروة والموارد. لا يستطيع الأطباء الوصافين للدواء، الذين أخذوا على عاتقهم واجباً تجاه المجتمع والمرضى وأنفسهم، للهروب من الاكتئاب في علم الاقتصاد.

غرض علماء الاقتصاد The economists' objective

العرض هو قابلية تعريف الاحتياجات بحيث يمكن نشر الموارد المتاحة بما يفيق مع الأولويات الموضوعية بوساطة المجتمع، مما يولي الاهتمام في المساواة بين أعضائه. والسؤال هو، كيف يجب توزيع الموارد بالانساق مع وجود النزاعات القوية غير المنظمة بين المهنيين وجميعيات المرضى ومجموعات الضغط العمومية - ولا شك بأن جميعها محلصة نحو حالات مستحقة من نوع واحد أو آخر، لكن لا أحد منها يستطيع النظر إلى المشهد بأكمله؛ أو كيف يجب القيام بالتقييم المحط الذي يسمح بتوزيع الموارد على أسس بعض

⁶⁰ وهو الأستاذ Prof Michael Drummond.

تزيد من تكلفة الدواء على نحو كبير).

2. التحرر من الألم أو الضائقة distress

3. القدرة على الرعاية الذاتية

4. القدرة على الانشغال في العمل الطبيعي والتأثرات الاجتماعية.

تطور أسلوب قياس جودة الحياة بواسطة الاستبيان questionnaire عن قياس ما يدركه الشخص على أنه صحته شخصية. وتكرر التقييمات باستمرار لتوفير تقييم مُحسّن لمتابع الأدوية ومخاطرها على الفرد والمجتمع. يُعَدُّ التأكيد على أن هذه المشقة تكفي لاتخاذ قرارات تخصيص الموارد بين فئات المجتمع تحدياً، على سبيل المثال: بين الغني والفقير؛ وبين المثقف وغير المثقف، وبين الكبير واليافع، وكذلك بين مجموعات المصابين بأمراض متباينة جداً. وتعد جودة الحياة بساطة مظهراً رئيساً لما يُدعى نتائج البحث.

المداواة الذاتية Self-medication

كثيراً ما نقول بأن صحتنا ليست على ما يرام، ويتباين هذا مع المجتمع ومع الظروف الثقافية. وكثيراً ما يختار الناس أعراضاً symptoms وشكاوى complaints وكثيراً ما يرغبون باتخاذ فعل علاجي أيضاً. فقد بيّنت إحدى الدراسات على البالغين adults المختارين عشوائياً من مجتمع صخيم أن لدى كل 9 من أصل 10 شكوى واحدة أو أكثر في الأسبوعين السابقين لمقابلتهم؛ وبينت دراسة أخرى على نساء ما قبل الإياس premenopausal حدوث عرض symptom في كل يوم من أصل ثلاثة أيام؛ جرى تناول الدواء في ما يوف عن نصف الوقوعات occurrences في كلا الدراستين.

للمداواة الذاتية وحقوق المستهلك

- يرداد وعي المستهلكين والمثقفين وتفتحهم بحقوق المستهلك الخمسة (نستور الأمم المتحدة) وهي:
- الإلتاحة (لمجال عريض من المنتجات).
- الاختيار (التقييم الذاتي).
- المعلومات (التي يعتمد عليها الاختيار).
- التصحيح (عندما تسير الأشياء خطأ).
- المأمونية (ملاءمة استعمال المنتج).

• يعد تحليل فائدة التكلفة Cost-benefit analysis معنياً بمسائل (إلى حد ما) مثل متابعة الأغراض والسياسات؛ لهذا يعد فعالاً على نحو أوسع من تحليل التكلفة الفعلية ويضع القيم النقدية بدلالة جودة الحياة وكميتها (مدتها).

• يعد تحليل منفعة التكلفة Cost-utility analysis معنياً بالمقارنات بين البرامج، ومثال ذلك، المعالجة الدوائية في الفترة المحيطة بالولادة antenatal المنقذة لحياة الولدان أو عملية استبدال الورك hip التي تحسّن حركة رجلٍ عمره 60 عاماً. فمن الممكن وضع مثل هذه النتائج المحتملة على الأسس للمقارنة بدلالة سنوات العمر المصححة باحتساب جودة الحياة دائماً quality (انظر لاحقاً).

ثمة مقياس مرتبط بما سبق وهو تحليل تقليل التكلفة إلى حدها الأدنى cost-minimisation analysis الذي يوجد البرامج الأدنى تكلفةً من بين البرامج التي تُظهر أو يُفترض أن لها منفعة معادلة. ويتطلب التحليل الاقتصادي قياس كمية الحياة وجودها. إن قياس كمية الحياة سهل، أما قياس جودتها فصعب.

جودة الحياة Quality of life

يتألف كل مناهج قياس منفعة المعالجة في إنقاذها للحياة أو إطالتها، أي، لمتوسط العمر المأمول: ففاس كمية الحياة (بالسنوات). ولكن من الواضح الآن إمكانية إطالة الحياة التي تصاحب مع انخفاض جودتها إلى حد تعدد فيها إطالة الحياة ليس بالأمر الكثير. لذا لا بد من امتلاك وحدة unit لقياس الصحة بحيث تشارك كمية الحياة مع جودتها ممّا يسمح ببناء الأحكام الفردية والاجتماعية على أسسٍ أصح من مجرد الحدس intuition. وقد ابتكر علماء الاقتصاد سنوات العمر المصححة باحتساب جودة الحياة quality-adjusted life-year (QALY) لتلبية هذه الحاجة؛ وتعدّل تقييمات متوسط العمر المتوقع وفقاً لتقييمات جودة الحياة.

تملك جودة الحياة أربعة أبعاد أساسية⁶¹.

1. الحركة العيوائية

⁶¹ Williams A 1983. In: Smith GT (ed) Measuring the social benefits of medicine. Office Health Economics, London.

- تعتمد مأمونية المداواة الذاتية - Safety in self-medication (متطلبات التجاوز) على أربعة بنود:
- الدواء وخصائصه المتأصلة inherent، وجرعته ومدة استعماله، التي تتضمن قدرته على إحداث الاعتماد dependence.
- استنباط التركيبة formulation دون إجراء محاكمة منطقية ذهنياً، ومثال ذلك، الجرعة المنخفضة.
- إتاحة للمعلومات information لجميع المشترين (مطبوعة) ومراجعتها على نحو دقيق جداً (بوساطة فئة من مُستعملي كل دواء) لكسب ودّ مُستعمل الدواء ويجب أن تكون كافية لمحال عريض من الثقافات والقدرات الفكرية.
- امثال المريض.

ينبغي أن يدرك الأطباء الأهمية المتزايدة للسؤال عن المداواة الذاتية أثناء أخذهم لتاريخ الدواء drug history.

ليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Barach P, Small S D 2000 Reporting and preventing medical mishaps: lessons from non-medical near miss reporting systems. British Medical Journal 320: 759-763.
- de Craen A et al 1996 Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and their effectiveness. British Medical Journal 313: 1624-1626
- Editorial 1988 When to believe the unbelievable. Nature 333: 787 A report of an investigation into experiments with antibodies in solutions that contained no antibody molecules (as in some homeopathic medicines). The editor of Nature took a three-person team (one of whom was a professional magician, included to detect any trickery) on a week-long visit to the laboratory that claimed positive results. Despite the scientific seriousness of the operation it developed comical aspects (codes of the contents of test tubes were taped to the laboratory ceiling); the Nature team, having reached an unfavourable view of the experiments 'sped past the [laboratory] common-room filled with champagne bottles destined now not to be opened'. Full reports in this issue of Nature (28 July 1988), including an acrimonious response by the original scientist, are highly recommended reading, both for scientific logic and

يأمل المستهلكون (المرضى) الجُدد اتخاذ دور أكبر في صيانة صحتهم الذاتية وعادةً ما يعدّون مؤهدين لتدبير العِلَل (غير المصحوبة بمضاعفات uncomplicated) المزمنة chronic والناكسة recurrent (لا مجرد الأعراض القصيرة الأمد) بعد التشخيص الطبي المناسب مع نصيحة مهنية موسمية واحدة فقط، ومثال ذلك، استعمال مُحَصِّرِ المُسْتَقْبَلَةِ H₂، وكورتيكوستيرويد موضعي ومضاد فطريات antifungal، ومانع حمل فموي. ويُعطَوْنَ معلومات كافية دون قصد وعلى نحو قابل للفهم فيسَلِّمُوا بعدم ملائمة زيارتهم إلى الطبيب لشعورهم بإمكانية تدبّر أنفسهم علاجياً وعلى نحو صحيح.

تؤدي استقلالية المستهلك الزائدة إلى إرضاء ما يلي:

- المستهلكين (كما سبق)،
- الحكومات (فاتورة دوائية أخفض)،
- الصناعة (أرباح)،
- الأطباء (نقص عبء العمل).

تُقيّم الصناعة الصيدلانية وتتحمس إلى إمكانية امتداد استعمال المداواة الذاتية لمسيح الأمراض القابلة للعلاج ذاتياً وعلى نحو كامل، وإلى إمكانية تحسُّب 100 - 150 مليون استشارة ممارس عام سنوياً (يبلغ عدد السكان في المملكة المتحدة 57 مليون نسمة). ولكن تُضاف أيضاً التكاليف إذ يوسّع الصيادلة مسؤولياتهم في تزويد المعلومات.

يرداد تُقَسُّ السلطات المنظمة لتبديل الأدوية بوصفة prescription-only medicines (POM) الباقية حتى الآن، لصالح المداواة الذاتية (المتاحة دون وصفة over-the-counter, OTC, sale بوساطة الصيدليات (P) pharmacies أو سوق التجزئة (البيع العام). فتُعرَف العمية على أنها POM-OTC أو "بدالة" POM-P "switch" وتتطلب معايير قاسية من المأمونية.

تُعَدُّ المداواة الذاتية ملائمة من أجل:

- التفريغ القصير الأمد للأعراض حيث لا ضرورة للتشخيص الصحيح.
- للحالات غير المصحوبة بمضاعفات لبعض الأمراض المزمنة الناكسة (التشخيص الطبي السابق وإبداء النصيحة).

- British Medical Journal 320: 768–770
- Thomas K B 1994 The placebo in general practice. *Lancet* 344: 1066
- Urquhart J 2000 Erratic patient compliance with prescribed drug regimens: target for drug delivery systems. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 67: 331–334
- Vickers A 2000 Complementary medicine. *British Medical Journal* 321: 683–686
- Vickers A, Zollman C 1999 Homeopathy. *British Medical Journal* 319: 1115–1118
- Volmink J, Matchaba P, Garner P 2000 Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet* 355: 1345–1350
- Weingart S N et al 2000 Epidemiology of medical error. *British Medical Journal* 320: 774–777
- Zollman C, Vickers A 1999 What is complementary medicine? *British Medical Journal* 319: 693–696 (and other articles in this series).
- for entertainment. See also *Nature* 1994 370: 322
- Ernst E, Thompson J 2001 Heavy metals in traditional Chinese medicines: a systematic review. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 70: 497–504
- Ferner R E 2000 Medication errors that have led to manslaughter charges. *British Medical Journal* 321: 1212–1216
- Kleijnen J et al 1994 Placebo effect in double-blind clinical trials. *Lancet* 344: 1347–1349
- Mead T (ed) 1998 *Science-based complementary medicine*. Royal College of Physicians of London; London
- Meltzer M I 2001 Introduction to health economics for physicians. *Lancet* 358: 993–998 (and subsequent papers in this quintet).
- Moynihan R et al 2000 Coverage by the news media of the benefits and risks of medications. *New England Journal of Medicine* 342: 1645–1650
- Reason J 2000 Human error: models and management.

الملحق 1: نموذج منظمة الصحة العالمية لقائمة الأدوية الأساسية¹

تُمثل الأدوية الموسومة * *Drug marked* مثالاً عن مجموعة علاجية معينة، أي يمكن للأدوية الأخرى المختلفة أن تُخدم كبديل، بناءً على خلفيات التكلفة مثلاً.

تستخدم الأدوية التَمَمَة *Complementary* عندما لا تتاح أدوية القائمة الرئيسية لسبب ما، أو عند وجود حالات طبية استثنائية، ومثال ذلك، المقاومة الجرثومية، والاضطرابات النادرة.

تُحجّج أسماء الأدوية. تستنبط منظمة الصحة العالمية الأسماء الدولية غير مسجلة الملكية الموصى بها *recommen-ded International Nonproprietary Names (rINN)* عالمية؛ إذ لا يسبب معظمها أي التباس، ولكننا نُقحّم أحياناً اسماً أو تحجّة بديلة.

لا يُناقش كل مدّخس في هذه القائمة في هذا الكتاب. وبالعكس، قد يعطي الكتاب معاجات دوائية في حالات نوعية مختلفة عن الموجودة في هذه.

نعيد طباعة القائمة الحالية (بالإذن). فعلى الرغم من إنشاء برنامج منظمة الصحة العالمية (تفقيح 1999) لمساعدة الدول الأقلّ تطوراً على نحو خاص، باتت هذه القائمة هامة وتعدّ دروساً لجميع المجتمعات التي تواجه الآن مُشاكلات في تقديم الرعاية الصحية على نحو ميسور التكلفة اقتصادياً إلى الجميع. ونوصي قراءنا بدراسة هذه القائمة.

قد نُظَر إلى قائمة الأدوية الأساسية على خلفية إتاحة الأدوية المسوّقة في أنحاء العالم. فيجدر بأي مجموعة وطنية أو محلية من العاملين الصحيين الذين يؤمل مهم تقديم كتب وصفات لتوفيره لحاجات مجتمعاتهم الذاتي، أن يطلّعوا جيداً على دراسة الاخراجة الحالية إضافةً إلى المصادر الأخرى.

يصف العمل المرجعي المعياري الرئيسي حوالي 62500 (Martindale 1996 The extra pharmacopoeia, 31st edn., pharmaceutical Press, London) مستحضراً أو مجموعة المستحضرات من 17 دولة مختلفة.

¹ WHO Drug Information Vol 13, No 4, 1999

ملاحظات تفسيرية Explanatory notes

نطبع القائمة كاملة.

* ديازيبام diazepam
* مورفين morphine
* بروميثازين promethazine
2. المسكنات Analgesics، ومضادات الحمى antipyretics، والأدوية المضادة للالتهاب الالتهابي الستيرويدي nonsteroidal anti inflammatory drugs، والأدوية المستخدمة في معالجة القوس gout، والعوامل المعدلة للمرض المستخدمة في الاضطرابات الروماتيزمية Disease-modifying agents used in rheumatic disorders (DMARDs)

* ليدوكاين lidocaine (لعروكاين)
(lignocaine)
دواء مُتَمَم COMPLEMENTARY DRUG
إيميدرين ephedrine (في التحذير الحاعي أثناء التوليد للوقاية من هبوط ضغط الدم).
3.1. الأدوية السابقة للجراحة والبهذلة Preoperative medication and sedation والإجراءات القصيرة الأمد for short term procedures
أتروپين atropine
هيدرات الكورال chloral hydrate

4. المَبْجَجات (المخدرات) Anaesthetics
1.1 المَبْجَجات العامة والأكسجين General anaesthetics and oxygen
أثير ether، بَنج anaesthetic
هالوثان halothane
كينامين Ketamine
أكسب النيتروز nitrous oxide
الأكسجين Oxygen
* ثيوبنتال thiopental
2.1 المَبْجَجات الموضعية local anaesthetics
* بوبيفاكائين bupivacaine

ليفاميسول levamisole
 * ميبيندازول mebendazole
 نيكلوراميد niclosamide
 برازيكوانتيل praziquantel
 بيرانتيل pyrantel
 2.1.6 مصادات اليلاريا Antifilarials
 ثنائي إيشل كارنامازين diethylcarbamazine
 إيفرمكتين ivermectin
 الدواء للتسمم
 سورامين الصوديوم suramin sodium
 3.1.6 مضادات اليلهارسيات والأدوية المصادة للمثقوبات الأخرى
 Antischistosomal and other antitrematode drugs
 برازيكوانتيل praziquantel
 ثلاثي كلايبندازول triclabendazole
 الدواء للتسمم
 أوكسانيكين oxamniquine
 2.6 مضادات الجراثيم Antibacterials
 2.6 1 أدوية البكتريا لانتام Beta lactam drugs
 * أموكسيسيلين amoxicillin
 أميسيلين ampicillin
 بنزين بسميلين البنزاثين benzathine
 بنزيلبنيسيلين benzylpenicillin
 بنزيل البنيسيلين benzylpenicillin
 * كلوكساسيلين cloxacillin
 فيروكسي ميثيل البنيسيلين
 phenoxymethylpenicillin
 بروكاين بيرييل البنيسيلين procaine
 بنزيلبنيسيلين benzylpenicillin
 إستطبابات مقلدة
 * أموكسيسيلين + حمض الكلافولانيك amoxycillin + clavulanic acid
 سفتازيديم ceftazidime
 * سفترياكسون ceftriaxone
 إيتيمين + سيلاستاتين imipenem + cilastatin
 2.2.6 مصادات جراثيم أخرى
 other antibacterials

2.4 نوعية Specific
 أسيتيل سيستئين acetylcysteine
 أتروبين atropine
 علوكوبات الكالسيوم calcium gluconate
 ديفيرو كسامين deferoxamine (ديسيفرو كسامين desferrioxamine)
 ثنائي الميركابتول dimercaprol
 * ميثيونين DL-methionine
 كلوريد الميثيل ثيونين methylthioninium chloride
 (ورقة الميثين methylene blue)
 نالوكسون naloxone
 بيسيلامين penicillamine
 حديدك البوتاسيوم potassium ferric
 سداسي سيانوفرات الألوري المائي hexacyanoferrate (II), 2 H₂O
 (رؤقة بروسيا Prussian blue)
 إيدينات الصوديوم والكالسيوم sodium calcium edetate
 نترت الصوديوم sodium nitrite
 ثيوسلفات الصوديوم sodium thiosulfate
 5. مضادات الاختلاج/مضادات الصرع
 Anticonvulsants/antiepileptics
 كاربامازيبين carbamazepine
 * ديازيبام diazepam
 إيثوسكسيميد ethosuximide
 سلفات المغنسيوم magnesium sulfate
 فيوباربيتال (فينوباربيتود) Phenobarbital
 (phenobarbitone)
 فينتوين Phenytoin
 حمض الفالبرويك valproic acid
 الدواء للتسمم
 * كلونازيبام clonazepam
 6. الأدوية المضادة للمعدوى anti-infective drugs
 1.6 طاردات الديدان Anthelmintics
 1.6 1 طاردات الديدان المعوية Intestinal anthelmintics
 اليندازول albendazole

1.2 اللاأفيونية المقبول Non-opioids
 والأدوية المضادة للالتهاب الالاسترويدية NSAIDs
 حمض أسيتيل ساليسيليك (أسبرين aspirin)
 * إيبوبروفين ibuprofen
 باراسيتامول paracetamol
 2.2 المسكنات الأفيونية الفعل Opioid analgesics
 * كودين codeine
 مورفين morphine
 الدواء للتسمم
 * بيتيدس pethidine
 3.2 الأدوية المستخدمة لعلاج النقرص
 ألوبيورينول allopurinol
 كولشيسين colchicine
 4.2 الأدوية المعدلة للمعرض المستخدمة في الاضطرابات الروماتيزمية
 آزاثيوبرين azathioprine
 كلوروكين chloroquine
 سيكلوفسفاميد cyclophosphamide
 ميتوتريكسات methotrexate
 بيسيلامين penicillamine
 سلفاسالازين sulfasalazine
 1. مضادات الأرجية Antiallergics
 والأدوية المستخدمة في التآق
 anaphylaxis
 كلورفينامين chlorphenamine
 * ديكساميثازون dexamethasone
 إيفرين (أدرينالين) epinephrine (أدرينالين)
 (adrenaline)
 هيدروكورتيزون hydrocortisone
 بريدنيزولون prednisolone
 4. النزيقات والمواد الأخرى المستخدمة في التسمم Antidotes and other substances used in poisoning
 1.4 لا نوعية Nonspecific
 * الفحم charcoal، عرق الذهب المنشط activated ipecacuanha

doxycycline دو كيسيكلين
 mefloquine ميفلوكوين
 بروغوانيل (للاستعمال فقط)
 بالتوليف مع كلوركوين
 4.5.6 الأدوية المضادة لداء المكيسبات الرئوية
 والمضادة لداء المقوسات
Antipneumocystosis and antitoxoplasmosis drugs
 بنتاميدين pentamidine
 بيريمثامين pyrimethamine
 سلفاميثوكسازول + تريمتوبريم
 sulfamethoxazole + trimethoprim
 5.5.6 الأدوية المضادة للمقسيات (أ) داء
 المقسيات الأفريقي *Antitrypanosomal drugs (a) African trypanosomiasis*
 ميلارسوبرول melarsoprol
 بنتاميدين pentamidine
 سورامين الصوديوم suramin sodium
 دواء مُتَمِّم
 إفلورنثين eflornithine
 (ب) داء المقسيات الأمريكي (-) داء المقسيات
 البرازيلي *American trypanosomiasis*
 بنزيدازول benznidazole
 نيفورتيموكس nifurtimox
 6.6 منقر الحشرات (طارد الحشرات)
 Insect repellent
 ثنائي إيثيل تولوميد diethyltoluamide
 7. الأدوية المضادة للشقيقة (الصداع النصفي)
 Antimigrain drugs
 1.7 لمعالجة الهجمة الحادة
 For treatment of acute attack
 حمض أسيتيل ساليسيليك (أسبرين)
 acetylsalicylic acid (aspirin)
 إرغوتامين ergotamine
 باراسيتامول paracetamol
 2.7 للوقاية *For prophylaxis*
 بروبرانولول propranolol
 8. الأدوية المضادة للوزم والكابتة للمناعة

4.6 الأدوية المضادة للفيروسات **Antiviral drugs**
 1.4.6 دواء مضاد للحلأ (للهربس)
antiherpes drug
 أسيكلوفير acyclovir
 2.4.6 الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية
antiretroviral drugs
 نيفيرابين nevirapine
 زيدوفيرابين zidovudine
 5.6 الأدوية المضادة للأوالي
 antiprotozoal drugs
 1.5.6 الأدوية المضادة للأميبية والمضادة لداء
 الجيارديات *Antiamoebic and anti giardiasis drugs*
 دي لوكسانيد diloxanide
 ميترونيدازول metronidazole
 2.5.6 الأدوية المضادة لداء الليشمانيات
antileishmaniasis drugs
 أنتيمونيات الميغلومين meglumine
 أنتيمونيات antimoniate
 بنتاميدين pentamidine
 دواء مُتَمِّم
 أمفوتريسين B amphotericin B
 3.5.6 الأدوية المضادة للملاريا (أ) للمعالجة
 الشافية *antimalarial drugs (a) for curative treatment*
 كلوروكين برماكين chloroquine
 پريماكوين primaquine
 كينين quinine
 الأدوية المتَمِّمة
 دو كيسي سيكلين doxycycline
 (للمعالجة فقط بالتوليف مع الكينين)
 ميفلوكوين mefloquine
 * سلفادوكسين + بيريمثامين sulfadoxine + pyrimethamine
 استطبانات مقبلة
 أرتيميثر artemether
 أرتيسونات artesunate
 (ب) للوقاية *for prophylaxis*
 كلوروكين chloroquine

* كلورامفينيكول chloramphenicol
 * سيبروفلوكساسين ciprofloxacin
 * دو كيسي سيكلين doxycycline
 * إريثرومايسين erythromycin
 * جنتاميسين gentamicin
 * مترونيدازول metronidazole
 حمض الناليديكسيك nalidixic acid
 شرو فورانتوين nitrofurantoin
 سيكتينوميцин spectinomycin
 * سلفاديازين sulfadiazine
 سلفاميثوكسازول + تريمتوبريم
 sulfamethoxazole + trimethoprim
 تريمتوبريم trimethoprim
 الدواء المتَمِّم
 كلورامفينيكول chloramphenicol
 كلينداميسين clindamycin
 استطبانات مقبلة
 فانكوميسين vancomycin
 3.2.6 الأدوية المضادة للجُسام *Antileprosy drugs*
 كلوفازيمين clofazimine
 دابسون dapsone
 ريفامبيسين rifampicin
 4.2.6 الأدوية المضادة للتَنُّر (المضادة للسل)
Antituberculosis drugs
 إيثامبوتول ethambutol
 إيزونيازيد isoniazid
 بيرازيناميد pyrazinamide
 ريفامبيسين rifampicin
 سترپتوميцин streptomycin
 دواء مُتَمِّم
 ثيواسيتازون thioacetazone
 3.6 الأدوية المضادة للفطريات **Antifungal drugs**
 أمفوتريسين B amphotericin B
 * فلوكونازول fluconazol
 غريزوفولفين griseofulvin
 ناستاتين nystatin
 الأدوية المتَمِّمة
 فلويسيتودين flucytosine
 يوديد البوتاسيوم potassium iodide

complex ركازة (عوامل التخثر الثاني II
والسابع VII، والتاسع IX، والعاشر X)

12 الأدوية القلبية الوعائية

Cardiovascular drugs

1.12 الأدوية المضادة للبلخه Antianginal drugs

* أتنيولول atenolol

ثلاثي نترات العليسيول؛ ثنائي نترات

* الإيزوسورييد isosorbide dinitrate

* فيراباميل verapamil

2.12 الأدوية المضادة لاضطراب النظم

Antiarrhythmic drugs

* أتنيولول atenolol

ديجوكسين digoxin

ليدوكاين lidocaine

فيراباميل verapamil

الأدوية المتعممة.

إبينيفرين epinephrine (أدرينالين)

(adrenaline)

إيزوبرينالين isoprenaline

* بروكايناميد procainamide

* كينيدين quinidine

3.12 الأدوية الخافضة لضغط الدم

Antihypertensive

* أتنيولول atenolol

* كابتوبريل captopril

هيدرالازين hydralazine

* هيدروكلورثيازيد

hydrochlorothiazide

ميثيل دوبا methyl dopa

* نيفيديين nifedipine

* ريسرپين reserpine

الأدوية المتعممة

برازوسين prazosin

* نيتروسيد الصوديوم sodium

nitroprusside

4.12 الأدوية المستخدمة في فشل القلب

Drug used in heart failure

* كابتوبريل captopril

المسكات analgesics

9. الأدوية المضادة للباركنسونية

Antiparkinsonism drugs

* بيبيريدين biperidin

ليمودوبا + *كاربيدوبا

levodopa + carbidopa

10. الأدوية المؤثرة في الدم

affecting the blood

1.10 الأدوية المضادة لفقر الدم

Antianaemia drugs

ملح احديدوز معدداً ferrous salt

ملح احديدوز منفرداً + حمض الفوليك

ferrous salt + folic acid

(المضافات التعديوية للاستعمال أثناء الحمل)

حمض الفوليك folic acid

هيدروكسوكوبالامين

Hydroxocobalamin

دواء متعمم

* حديد الدكستران iron dextran

2.10 الأدوية المؤثرة في التخثر

affecting coagulation

ديزموبريسسين desmopressin

هيبارين الصوديوم heparin sodium

فيتوميناديون (الفيتامين K₁)

phytomenadione

مسلات البروتامين protamine sulfate

* وارفارين warfarin

11. منتجات الدم وبدائل البلازما

Blood products and plasma substitutes

1.11 بدائل البلازما

* دكستران 70 dextran 70

* بولي جيلين polygelin

2.11 أجزاء البلازما للاستخدامات

ألبومين بشري human albumin

دواء متعمم

* ركازة العامل الثامن factor VIII

concentrate

* سمق السائل التاسع factor IX

والأدوية المستخدمة في الرعاية الملطفة

Antineoplastic and immunosuppressant drugs and drugs used in palliative care

1.8 الأدوية الكابتة للمناعة

Immunosuppressant drugs

* آزاثيوبرين azathioprine

* ميكوسبورين ciclosporin (الزراع

العصو organ transplantation)

2.8 الأدوية السامة للخلايا

drugs

أسباراجيناز asparaginase

بليوميسين bleomycin

فوليد-الكالسوم calcium folinate

كلورامبوسيل chlorambucil

كلوراميثين chlormethine

سيسلاتين cisplatin

سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide

سيارابين cytarabine

داكاربازين dacarbazine

داونوروبيسين daunorubicin

داكتينومييسين dactinomycin

* دوكتوروبيسين doxorubicin

إيتوبوسايد etoposide

فلوروراسيل flurouracil

ليفاميسول levamisole

مركابتوبورين mercaptopurine

ميثوتريكسات methotrexate

بروكاربازين procarbazine

فينبلاستين vinblastine

فينكريستين vincristine

3.8 الهرمونات ومضادات الهرمونات

Hormones and antihormones

* بريدنيزولون prednisolone

تاموكسيفين tamoxifen

4.8 الأدوية المستخدمة في الرعاية الملطفة

Drugs used in palliative care

تُصنّف هذه الأدوية في الأقسام التصنيفية

المماثلة لنموذج هذه القائمة وفقاً

لاستخداماتها العلاجية، ومثال ذلك،

14. العوامل التشخيصية Diagnostic agents

1.14 الأدوية العينية Ophthalmic drugs

فلوريسئين fluorescein

* تريكاميد tropicamide

2.14 الأوساط الميائية للأشعة Radio contrast media

* أميدو تريورات amidotrizoate

سلفات الباريوم barium sulfate

* يوهيكرول iohexol

* حمض الأيوبانويك iopanoic acid

بروبيلودون propylidone (للإعطاء في

الشجرة القصصية فقط)

دواء مُتَمِّم

* بوتروكسات الميغولمين meglumine

iotroxate

15. المطهرات Disinfectants and

antiseptics

1.15 مطهرات الجروح Antiseptic

* كلورهيكسيدين chlorhexidine

* إيثانول ethanol

* يود اليودي فاينيل polyvidone iodine

2.15 مطهرات الأدوات Disinfectants

* مركب دو أساس كلوري

كلوروكسيلينول chloroxylenol

غلوتارال glutaral

16. مدرات البول Diuretics

* أميلوريد amiloride

* فورسيميد furosemide (فورسيميد

frusemide)

* هيدروكلور ثيازيد

hydrochlorothiazide

سبيرونولكتون spironolactone

دواء مُتَمِّم

* مانيتول mannitol

17. أدوية السهيل المعدي المعوي

Gastrointestinal drugs

infective drugs

* كلوريد الميثيل رورانيدين

methylosanilinium chloride

gentian violet (بمسحجة الحنطيات)

* نيوميسين + * باسيتراسين

neomycin + bacitracin

برمغات البوتاسيوم potassium

permanganate

سلعاديازين الفضة silver sulfadiazine

3.13 الأدوية المضادة للالتهاب والمضادة

للحكة Anti inflammatory and

antipruritic drugs

بيتاميثازون betamethasone

* دهن الكالامين calamine lotion

* هيدروكورتيزون hydrocortisone

4.13 الأدوية القابضة Astringent drugs

ثنائي أستات الألمنيوم aluminium

diacetate

5.13 الأدوية المؤثرة على ثمايز الجلد وتكاثره

Drugs affecting skin

differentiation and proliferation

بيروكسيد البيزوبيل benzoyl peroxide

قطران الفحم coal tar

أنثرالين (-anthralin) dithranol

فلوروراسيل fluorouracil

* راتين البيروج podophyllum resin

حمض الساليسيليك salicylic acid

يوريا (= كرباميد) urea

6.13 مبيدات الجرب والعنيتات

Scabicides and pediculicides

* بنسزوات البنزيل benzyl benzoate

بيرميثرين permethrin

7.13 العوامل المحصرة لفوق البنفسجية

Ultraviolet-blocking agents

الأدوية المتصمة:

عامل موضعي للحماية من الشمس فعالية

تجاه فوق البنفسجية UVA, UVB, على

شكل كريم cream، أو دهن lotion، أو

هلام gel

ديجوكسين digoxin

دوبامين dopamine

* هيدروكلورثيازيد

hydrochlorothiazide

5.12 الأدوية المانعة للثخثر

Antithrombotic drugs

حمض أسيتيل ساليسيليك (أسبرين aspirin)

دواء مُتَمِّم

ستربتوكيناز streptokinase

6.12 العوامل الخافضة للضغط lipid

lowering agents

أظهرت مشطبات مُحترلة تميم الإسرم

هيدروكسي ميثيل الغلوتاريل 3-hydroxy-

3-methy glutaryl Co enzyme-A-

reductase "HMG-Co-A reductase"

(وهي الستاتينات statins) أما تُنقص وقوع

احتشاء عضل القلب myocardial

infarction القاتل والسكتة stroke ومعدل

الوفيات mortality (لجميع هذه الأسباب).

كما تُنقص الحاجة لجراحة مجارة الشريان

التاجي coronary artery bypass. ولما

كان لا يوجد دواء معروف يُظهر أنه أكثر فعالية

على نحو معتدل أو أنه أقل مُسماً بكثير من غيره

في هذه المجموعة، لذا لم يُصنَّ في مودح

القائمة هذه؛ يجب أن يُقرَّر الدواء لأجل

استخدامه لمرضى الاختطار المرتفع على

المستوى الوطني.

13. الأدوية المتعلقة بظب الجلد (الموضعية)

Dermatological drugs (topical)

1.13 الأدوية المضادة للفطريات

Antifungal drugs

حمض السرويك + حمض الساليسيليك

benzoic acid + salicylic acid

* ميكوناзол miconazole

نيوسلفات الصوديوم sodium

thiosulphate

دواء مُتَمِّم

سلفيد السليبيوم selenium sulfide

2.13 الأدوية المضادة للعدوى Anti-

Insulins and other للسكري
antidiabetic agents
glibenclamide * غليبيكلاميد
insulin حقنة الإنسولين (الدواب)
injection
الأسولين المتوسط الفعل
intermediate-acting insulin
metformin ميتفورمين

6.18 Ovulation مُحَرِّضَات الإباضة
inducers
clomifene * كلوميفين

7.18 Progestogens البروجسترونات
norethisterone نوريثيسترون
دواء مُتَمِّم
أستينات الميڤروكسي بروجسترون
medroxyprogesterone acetate

8.18 الهرمونات الدرقية والأدوية المضادة
Thyroid hormones and للدرقية
antithyroid drugs
levothyroxine ليفوثيروكسين
potassium iodide يوديد اليوتاسيرم
propylthiouracil بروبيل ثيويوراسيل *

19. Immunologicals المناعيات

1.19 Diagnostic العوامل التشخيصية
agents
tuberculin توبركولين، مشتق بروتيني
purified protein derivative مُتَقَي
(PPD)

2.19 Sera الأمصال والغلوبيولينات المناعية
and immunoglobulins
الغلوبولين المناعي المضاد للمستضد D
anti-D immunoglobulin (بشري)
(human)
* الغلوبولين المضاد للكرزاز (بشري)
antitetanus immunoglobulin
(human)
المصل المضاد للزُعاف
diphtheria antitoxin صِد ديفان الحَنَّاك
الغلوبولين المناعي، الطبيعي البشري
* الغلوبولين المناعي لداء الكلب rabies

contraceptives

1.18 الهرمونات الكُظْرية والبدائل التخليقية
Adrenal hormones and synthetic
substitutes
dexamethasone * ديكساميثازون
hydrocortisone هيدرو كورتيزون
prednisolone * بريدنيزولون
دواء مُتَمِّم
fludrocortisone فلودرو كورتيزون

2.18 Androgens الأندروجينات
دواء مُتَمِّم
testosterone تستوسترون

3.18 Contraceptives مانعات الحمل
1 3.18 مانعات الحمل الهرمونية ايثينيل
* ايستراديول + * ليمونورجيستريل
ethinylestradiol + levonorgestrel
* ايثينيل ايسترواديول + نوريثيسترون
norethisterone + ethinylestradiol
ليفونورجيستريل
levonorgestrel
دواء مُتَمِّم
* ليمونورجيستريل
أستينات الميڤروكسي بروجسترون
medroxyprogesterone acetate
إباناتات النوريثيسترون
norethisterone

Barrier

2.3.18 لولالب رحيمة
Intrauterine
devices
لولب نحاسي يحتوي
copper-containing
devices

3.3.18 الطرق الحاجزة
Barrier methods
condoms عارلات ذكورية
مع سيد أو بلوما
spermicide (نوناكسينول)
diaphragms عوارل أنثوية
مع سد للطفاف (نوناكسينول)
(nonoxinol)

4.18 Estrogens الإستروجينات
* ايثينيل ايستراديول
ethinylestradiol

5.18 الأنسوليدات والعوامل الأخرى المضادة

1.17 مضادات الحموضة والمضادات الأخرى
Antacids and other للقرحة
antiulcer drugs
aluminium هيدروكسيد الألومنيوم
hydroxide
cimetidine * سيميتيدين
magnesium هيدروكسيد المغنسيوم
hydroxide

2.17 Antiemetic الأدوية المضادة للغثاء
drugs
metoclopramide ميتوكلوبراميد
promethazine * بروميثازين

3.17 الأدوية المضادة للباسور
Antihemorrhoidal drugs
* مُنَح موضعي، قابض astringent ودواء
مضاد للالتهاب.

4.17 الأدوية المضادة للالتهاب
هيدرو كورتيزون
* سلفاسالازين sulfasalazine

5.17 الأدوية المضادة للتشنج
Antispasmodic drugs
* أتروپين atropine

6.17 المليئات
laxatives
* سنا (سامكي) senna

7.17 الأدوية المستخدمة في الإسهال
diarrhoea
1.7.17 تعويض السوائل مموياً
Oral
rehydration
أملاح تعويض السوائل مموياً (محلول
كهرلي - غلوكوزي - glucose -
electrolyte solution)

2 7 17 الأدوية المضادة للإسهال (أعراضياً)
Antidiarrhoeal (symptomatic)
drugs
* الكودين codeine

18. الهرمونات، والأدوية الغدنية الأخرى
Hormones, other ومانعات الحمل
endocrine drugs and

* هالوبيريدول haloperidol

2.24 الأدوية المستخدمة في اضطرابات المزاج
Drug used in mood disorders

1 2 24 الأدوية المستخدمة في الاضطرابات الاكتئابية
Drugs use in depressive disorders

* أميتريبتيلين amitryptiline

2 2.24 الأدوية المستخدمة في الاضطرابات الثنائية القطب
Drugs used in bipolar disorders

كربامازيبين Carbamazepine

كربونات الليثيوم lithium carbonate

حمض العالبرويك valproic acid

3.24 الأدوية المستخدمة في اضطرابات القلق
Drugs used in the generalised anxiety and sleep disorders

* ديازيبام diazepam

4.24 الأدوية المستخدمة في الاضطرابات الوسواسية القهرية ونوبات الهلع
Drugs used in obsessive-compulsive disorders and panic attacks

كلوميفرامين clomipramine

25. الأدوية الفاعلة في السبيل التنفسي
Drugs acting on the respiratory tract

1.25 الأدوية المضادة للربو
Antiasthmatic drugs

* أمينوفيللين aminophylline

* بيكلوميثازون beclomethasone

إيسيميرين (أدريالين) ipratropium

بروميد الإبراتروبيوم bromide

* سالبوتامول salbutamol

ثيوفيللين theophylline

دواء مُتَمِّم

* حمض الكروموجليكك cromoglicic acid

(كروموجليكات الصوديوم sodium)

نترات الفضة silver nitrate

* تتراسكلين tetracycline

2.21 العوامل المضادة للالتهاب
* بريدنولون prednisolone

3.21 المبتجات الموضعية:

* تتراسكلين (أميثوكاين) tetracaine (amethocaine)

4.21 الأدوية المُقَبِّضَة للحديقة والمضادة للزرق
Miotics and antiglaucoma drugs

أسيثارولاميد acetazolamide

* بيلوكاربين pilocarpine

* تيمولول timolol

5.21 موسقات الحديقة
Mydriatics

أتروپين atropine

الدواء التَّمِّم

إبينيفرين (أدريالين) epinephrine (adrenaline)

22. مُعَجَّلَات الولادة ومضادات تعجيل الولادة
Oxytocics and antioxytocics

1.22 معجلات الولادة
Oxytocics

* إرغومتريين ergometrine

أوكسيتوسين oxytocin

2.22 مضادات تعجيل الولادة
Antioxytocics

* سالبوتامول salbutamol

23. محلول للديال الصفاقي
Peritoneal dialysis solution

محلول ديال داخل الصفاق (ذي تركيب ملائم)

24. أدوية المعالجة النفسية
Psychotherapeutic drugs

1.24 الأدوية الذهانية المستخدمة في الاضطرابات النفسية
Drug used in psychotic disorders

* كلوربرومارين chlorpromazine

* فلوپينازين fluphenazine

immunoglobulin

3.19 اللقاحات
Vaccines

1.3.19 للتصنيع الشامل
For universal immunisation

لقاح بيسي سي جي BCG

لقاح الخناق diphtheria

لقاح الشاهوق (السعال الديكي) pertussis

لقاح الكزاز tetanus

لقاح التهاب الكبد البائي hepatitis B

لقاح الحصبة measles

لقاح شلل الأطفال poliomyelitis

(التهاب سحائبه النخاع)

2.3 19 مجموعات نوعية من الأفراد

لقاح ال زلة الواعية influenza

لقاح التهاب السحايا meningitis

لقاح النكاف mumps

لقاح داء الكلب rabies

لقاح الحمى rubella

(الحمى الألمانية) لقاح التيفود typhoid

لقاح الحمى الصفراء yellow fever

20. مرعجات العضلات (الفاعلة محيطياً ومثبطات الكولينستراز
Muscle relaxants (peripherally acting) and cholinesterase inhibitors

* كلوريد الألكورونيوم alcuronium chloride

* نيوستيغمين neostigmine

بروميد البرودوسممين pyridostigmine

bromide

كلوريد الساكسامثونيوم suxamethonium chloride

دواء مُتَمِّم

بروميد الميكورونيوم vecuronium bromide

21. مستحضرات طب العين
Ophthalmological preparations

1.21 العوامل المضادة للعدوى
Anti-infective agents

* جنتاميسين gentamicin

* إيدوكسوريدين idoxuridine

minerals
 ascorbic acid حمص الأسكوربيك
 ergocalciferol * إرغو كالسيفيرول
 iodine اليود
 nicotinamide * نيكوتيناميد
 pyridoxine بيريدوكسين
 retinol (A1) * ريتينول (فيتامين A1)
 riboflavin ريبوفلافين
 * fluorid sodium ثيامين (فيتامين B1)
 thiamine
 دواء مُتَمِّم
 calcium غلوكونات الكالسيوم
 gluconate

parenteral حقناً 2.26
 glucose غلوكوز
 glucose غلوكوز مع كلوريد البوتاسيوم
 with sodium chloride potassium
 chloride
 Sodium chloride كلوريد الصوديوم
 sodium كربونات هيدروجين الصوديوم
 hydrogen carbonate
 * محلول مركَّب من لأكونات الصوديوم
 compound solution of sodium
 lactate
 Miscellaneous متنوعات 3.26
 ماء للحقن
 Vitamins and الفيتامينات والمعادن 27

cromoglycat
 2.25 مضادات السعال Antitussives
 * ديكستروميثورفان dextromethorphan
 26. المخاليل المصحَّحة لاضطرابات الماء
 والكهارل والتوازن الحمض القاعدي
 solutions correcting water
 electrolyte and acid-base
 disturbances
 1.26 تعويض السوائل بطريق الفم Oral
 rehydration
 أملاح الإمهاء الفموي (محلول غلوكوزي -
 كهرلي glucose – electrolyt solution)
 potassium chloride كلوريد البوتاسيوم

الملحق 2: الوصفة The prescription

ويعدّ متطلباً قانونياً في المملكة المتحدة للأطفال دون 12 عاماً.

4. 98

يعدّ 98 رمزاً² سرياً لكلمة "Recipe" "خذ أنت take thou"، الذي يُعْتَوّن للصيدي. وهو رمز تافه؛ لكنه بقي كصلة وجدانية مع الماضي، حيث اكتسب كثير من الأطباء رغبةً بريئة في كتابة هذا الرمز مع الزحرفة قبل اسم المستحضر المسجّل الملكية مع إهمالهم لطبيعته الصحيحة.

5. اسم الدواء وجرعته The name and dose of the medicine.

الاختصارات Abbreviations. اختصر حين يوجد اختصار رسمي فقط. ولا تستعمل اختصارات غير رسمية أو تخترع من عندك؛ من غير المأمون فعل ذلك. الكميات Quantities (تكتب بعد BNF).

- 1 غرام أو أكثر: اكتب 1g وهكذا...
- أقل من 1g: اكتب ميلي غرامات 500mg، لا 0.5g.
- أقل من 1mg: اكتب ميكروغرامات، مثال 100 ميكروغرام، لا 0.1mg.
- ينبغي أن يسبق النقطة العشرية الصفر من أجل الأعشار decimals إذ لا يوجد شكل آخر، ومثال ذلك، 0.5ml، لا 5ml. أو من أجل المجال range، 0.5 إلى 1.
- لا تختصر الميلي غرام، والنانوغرام nanogram أو الوحدة unit.

- استعمل ميلي لتر، مل ml أو مل cml، لا ستي متر مكعب (cubic centimeter, cc).
- أنظر لاحقاً من أجل المقاييس البلدية المنزلية.

² مُشتق من عين إله الشمس دي رأس الصقر Horus، إله الشمس المصري القديم.

تُعدّ الوصفة وسيلة يُؤتَى بها المريض بأدوية لا تُعدّ مأمونة للبيع مباشرة إلى العموم. وتُتَظَم شاكلتها format رسمياً لضمان الدقة والمراعاة المأمونة والنجاعة ولمنع سوء الاستعمال التحايلي؛ ثمّة تفاصيل كاملة في كتيبات الوصفات الوطنية توجب على الوصافين مسؤولية الشكوى منها.

تُعدّ وصفات الأدوية القوية أو مستحضرات كتيّب الوصفات الوطنية البريطانية¹ British National Formulary (BNF) مُلَبّة لمعظم العايات تقريباً. يوضّح تركيب العديد من مستحضرات كتيّب الوصفات الوطنية البريطانية هذه في الدساتير الرسمية، ومثال ذلك، دستور الأدوية البريطاني British pharmacopoeia (BP) إضافة لوجود العديد من دساتير الأدوية الوطنية والدولية.

لقد أهمل فن كتابة الوصفة الارتجالي التقليدي، الذي يوضّح الدواء، والأساس base، والمادة المساعدة والمُصلّحة، والمُنكّهة والسواغ vehicle، كما أهمل استعمال اللغة اللاتينية. حيث تبقى بعض الاختصارات اللاتينية المحدّدة ملائمة لتقص مدائها الإنكليزية (ولاسيما في المستشفيات حيث تُعطى التعليمات للممرضات لا للمرض). توحد هذه الاختصارات لاحقاً في قائمة، دون مصادقة أو عدم مصادقة.

ينبغي أن تعرض المتطلبات البدئية للوصفة ما الذي يُعطى ولِمَن ومن وصفها، وأن تعطي تعليمات عن الكمية التي ينبغي تناولها في أوقاتها المحددة، وبأي طريق ولأي مدة أو الكمية الإجمالية، كما ينبغي لاحقاً.

1. التاريخ Date.

2. عنوان الطبيب Address of doctor.

3. اسم المريض وعنوانه Name and address of patient: إن تحديد عمر المريض مرغوب أيضاً لأسباب المأمونية،

¹ في تناول الأطباء الممارسين في خدمة الصحة الوطنية في المملكة المتحدة.

الحاويات المُعادة الإغلاق ذاتياً reclosable المستعصية على عبث الأطفال. وكذلك الرُّزْم المُتَفَطَّة blister packs، وتُصَرَّف في رُزْم البيع الأصلي للمصنعين وتحتوي كراسة معلومات المريض. وتُضاف هذه إلى التكلفة العلاجية، لكنها قد تُكسب المال في النهاية (زيادة نجاحة الاستعمال، والمأمونية).

الأدوية غير المرغوبة Unwanted medicines ينبغي على المرضى إعدادها إلى المورد الأصلي لإتلافها.

الأدوية المسؤولة عن إحداث الاعتماد أو التي تكون موضوعاً لسوء الاستعمال Drugs liable to cause dependence تقع على عاتق الأطباء مسؤولية خاصة في التأكد من (1) أنها لا تحدث الاعتماد، (2) وأن المريض لا يزيد الجرعة مما يُحدث الاعتماد، (3) أنها لا تستخدم كمصدر غير متعمد في إمداد المدمنين addicts. وتُطبق نُظْم خاصة بوصف الأدوية على كثير من مثل هذه الأدوية (أنظر كتيب الوصفات الوطنية البريطانية BNF).

المختصرات Abbreviations (أنظر أيضاً الأوزان والمقاييس).

a.c.:	antr cibum	قبل الطعام
b.d.:	bis in die	مرتين في اليوم (وتستخدم bid أيضاً)
BNF		كتيب الوصفات البريطانية (البريطانية)
BP	British pharmacopoeia	دستور الأدوية البريطاني
		مدونة الأدوية الصيدلانية البريطانية
BPC	British pharmaceutical codex	
i.m		بالحقن داخل العضل intramuscular
IU		وحدة دولية International Unit
i.v		بالحقن داخل الوريد intravenous
NP		الاسم الأول nomen proprium
o.d.		كل يوم omni die
o.m		كل صباح omni mane
o.n		كل مساء omni nocte
p.c.		بعد الأكل post cibum
p.o.		بالفم per os

وضَّح الجرعة وتكرارها؛ وفقاً للحاجة"، وحدد فاصلة الجرعة الأدنى minimum dose interval أو الجرعة العظمى maximum dose في اليوم.

6. التوجيهات إلى الصيدلي Directions to the pharmacist، عند وجوب الحذر: "امزج"، "اصنع محلولاً". واكتب الكمية الإجمالية الواجب صرفها (عندما لا تُوضَّح في البند 5 السابق)؛ أو مدة الإمداد.

7. تُكتب تعليمات المريض على حاوية الدواء بواسطة الصيدلي Instruction for the patient. ولابد من الإيجاز، والوضوح والدقة وهي هامة هنا على نحو خاص. ومن الخطر التعويل على تذكير المريض بتعليمات شفوية. يوفّر كتيب الوصفات الوطنية البريطانية BNF قائمة من اللصاقات labels الموصى بها "تحذيرية cautionary" وناصحة من أجل الأدوية المصروفة، "تُمثّل موازناً بين القصيرة على نحو غير مفهوم والطويلة على نحو غير ملائم"، مثال، 'لا توقف هذا الدواء إلاً ببصحة الطبيب'. يستعمل الصيدلانة مبادراهم الذاتية في إسداء النصيحة للمرضى هذه الأيام.

8. توقيع الطبيب Signature of doctor.

مثال عن وصفة Example of a prescription لمرضى

بسعال مريع غير مُنتج unproductive cough.

1، 2، 3 كما هو آنفاً.

4 R

5. لعوق الكوديين BNF, Codeine Linctus 5 مل.

6. اصرف 60 مل.

7. اللصاقة Label: لعوق الكوديين (أو) NP. خذ 5 مل مرتين في اليوم.

8. توقيع الطبيب.

يجب أن تطابق الوصفات المنبثقة عن الحاسوب Computer-issued prescriptions توصيات الهيئات المهنية. ويجب التوقيع على التبديل باليد (غير مرغوب) حين وقوعه.

حاويات الأدوية Medicine containers يتزايد استخدام

1 نانوغرام ($1 \times 10^{-9} \text{g}$)

1 ديسي لتر ($1 \times 10^{-1} \text{l}$) (dL)

1 ميلي لتر ($1 \times 10^{-3} \text{l}$) (mL)

المقاييس البلدية/ المنزلية Home/domestic measures

إنَّ الملعقة المعيارية 5 مل والمحفة القموية المُدرَّجة متاحة. ومن

ناحية أخرى، تقي المقاربات التالية بالغرض:

1 ملعقة طعام = 14 مل (أو mL).

1 ملعقة حلوى = 7 مل (mL)

1 ملعقة شاي = 5 مل (mL)

النسب المئوية، والنسب، والوزن في الحجم

Percentages, proportions, weight in volume

توسِّم بعض محاليل الأدوية (مثال، المبيحات الموصعية، أيفرين/أدريالين) للاستخدام حقناً بأساليب عديدة: النسبة المئوية أو النسبة، أو بالوزن في الحجم (مثال، 0.1%، 1/1000، 1 ميلي غرام mg لكل مل mL). وقد تُجرى تخفيفات أيضاً بواسطة الأطباء في وقت استخدامها. وعادةً ما تكون هذه الأدوية خطرة في جرعتها المفرطة overdose لذا تكون الدقة الكبيرة مطلوبة، ولاسيما المسؤولية عن الأخطاء المضروبة بالعامل 10 التي يمكن أن تكون قاتلة fatal. وينبغي أن لا يشعر الأطباء بالإرباك¹ عندما لا يدون واثقين من مثل هذه الحسابات (بسبب عدم تداولها على نحو متكرر)، ولكن ينبغي أيضاً أن يدركوا أن عليهم مسؤولية التحقق من نتائجهم مع زميل مؤهل أو صيدلي قبل التصرف.

¹ تُذكر حالة استرواح صدر صاعط tension pneumothorax طارئة أثناء رحلة طيران عبر القارات، حيث صادف وجود جراحين بين الركاب، فأبدت بالبنسركاين lignocaine 100 ميلي غرام mg في 10 مل (در المنة الطبية للطائرة). كانا معتادان على التفكير في السبب المتوية لهذا الدواء "بسبب سخونة المرفق" لم يكن أي منهما قابلاً للاهتمام إلى التحويل الصحيح لهذه النسب. تُصنَّف جراح الصدر على نحو ناجح باستعمال حَمالة ملايس سلكية كَمِزَل trocar ("عُقِمَت" في الوادي)، مستعملاً قطار بولي urinary catheter. بقي المريض على قد الحبة في هذه الرحلة حيث أُنقذ في المستشفى. Wallace WA 1995 Managing in-flight emergencies: A personal account, British Medical Journal 311: 374

بالطريق المستقيمي per rectum p.r.

عند الزروم: ويُفصَّل إضافة التكرار الأعظمي لإعادة أحد

الدواء، مثلاً، أقراص الأسبرين والكوديين،

1 أو 2 prn، كل 4 ساعات

p r.n.: pro re nata

بالطريق المهبل: per vaginam p.v.

أربع مرات في اليوم (وتستعمل qid) أيضاً:

q.d.s quarter die sumendus

كُل: مثال، q.q 6.h = كل 6 ساعات quaque و q.q. أو q.

كل 4 ساعات: q.q.h: quarta quaque hora

كفاية، كاف: q.s.: quantum sufficiat

يكرر: مثل rip.mist (ura) أعِد المرج rep repetatur

بالطريق تحت الجلد: subcutaneous, s.c.

عند الزروم: ومن المفيد اقتصاد المختصر s.o.s. على

إعادة الوصفات مرة واحدة فقط واستعمال

المختصر pm (وفقاً للظروف) حين يُقصد بإعادة

الوصفة كثيراً s.o.s.: si opus sit

فوراً stat: statim

ثلاث مرات في اليوم: Sumendus (وتستعمل

tid أيضاً) t.d.s: ter (in) die

الأوزان والمقاييس Weights and measures

قُدِّمت الجرعات في هذا الكتاب وفقاً للنظام المتري، أو بالوحدات الدولية (IU) عندما لا تكون الجرعات المتريّة عملية.

المكافئات Equivalents

1 لتر (l أو L) = 1.76 باينت pint

1 كيلوغرام (kg) = 2.2 باوند (ليرة lb)

الاحتصارات:

1 غرام (g)

1 ميلي غرام (mg) ($1 \times 10^{-3} \text{g}$)

1 ميكرو غرام ($1 \times 10^{-6} \text{g}$)

Clinical pharmacology

علم الأدوية السريري

اللاحدودة، حيويًا لنجاح دون ضرر. أي لتعظيم المنفعة وتصغير الاختطار. وهكذا يهتم اختصاص علم الأدوية السريري بجميع هذه القضايا. وهي موضوع هذا الكتاب.

لقد استدعى الدواء و"ثورة" المعلومات في العقود الستة الماضية المتألفة مع الحاجة الطبية، وجود منهج دراسي هو علم الأدوية السريري. ويُعدّ هذا المنهج مفهوماً الآن على أنه رعاية صحية. وتخصّص أكاديمي؛ وفي الحقيقة لا يمكن الآن اكتمال أي مدرسة طبية دون قسم department أو شعبة subdepartment لعلم الأدوية السريري.

ويقوم اختصاصيو علم الأدوية السريري بتوفير الحقائق والآراء المفيدة بعية توخي المعالجة المثلى للمرضى. حيث يصبح النجاح العلاجي بالأدوية معمداً أكثر فأكثر على استخدام الدواء الذي يمتلك محططاً تمهيدياً على الأقلٍ لمهمّ كل من الديناميكا الدوائية pharmacodynamics والحرائك الدوائية pharmacokinetics. ويسهل اكتساب هذا المحطط التمهيدي. وعلى كل حال، قد لا يستطيع الأطباء البشريون والمهتمون الاستغناء عن المهارة العملية.

يوفر علم الأدوية السريري الأسس العلمية لما يلي:

- المظاهر العامة للمعالجة الدوائية للرشيدة، والمأمونة والفعالة.
- المعالجة الدوائية للأمراض الاقارانية.
- لبخال الأدوية الجديدة.

كثيراً ما يُمارس علم الأدوية بالتشاور مع اختصاصيين سريريين آخرين. وتشمل المظاهر الأكثر تفصيلاً ما يلي:

1. علم الأدوية Pharmacology

• الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics: كيف تؤثر

الملخص

يتضمن علم الأدوية السريري جميع مظاهر الدراسة العملية للأدوية في الإنسان. وعرضه توخي المعالجة الدوائية المثلى حيث تُثبت جدارته إلى مدى بعيد في الاستخدام العملي.

حضع علم الأدوية على مدى السنوات الحديثة إلى توسع كبير ناتج عن التكنولوجيا التي تسمح بفهم العمل الجزيئي والقدرة على استغلال هذا الشأن. إذ تعدّ العقاقير الكامنة في المداواة هائلة. وهكذا تُعدّ جميع الآليات (الطبيعية والباثولوجية) مع تعقيداتها الضخمة قابلة للاستعراف من حيث المبدأ. إذ يمكن صنع وتعديل واختبار ما يبدو غير نهائي تقريباً من المواد والواقل transmitters والهرمونات الموضعية وعوامل نمو الخلية، لتوفير الناهضات agonists والناهضات الجزئية partial agonists والناهضات العكسية inverse agonists والصود (الناهضات) antagonists. أصبح التأثير interference مع العمليات المرضية الحثية genetic disease processes مُمكنًا الآن. وستستحق الأعداد الكبيرة والمتزايدة من المواد الاستقصاء في المداواة وستستخدم في التبدل الفيولوجي لتلقي المرايا (الحقيقية أو المتصورة).

ولكن القدرة على الأذى، سواء أكانت متأصلة inherent في المواد أم ناتجة عن سوء التطبيق البشري، تأتي مع جميع هذه التطورات وما تكس فيها من القوائد.

يتطلب الاستخدام الناجح للقدرة المتنوعة (ولاسيما التكنولوجيا البيولوجية) فهماً لتعقيد الهائل لعقاقير cones- quences التأثير. ويُعدّ التطوع لتعلم مبادئ علم الأدوية وأسلوب تطبيقها في حالات مرادية من شتى الأنواع

من جامعة Cornell في الولايات المتحدة الأمريكية، التي بيّنت لنا دراسته المؤثرة في الثلاثينيات 1930s كيف يكون احتصاصيّ علم الأدوية السريري. وقد كتب في عام 1952 مقالاً مفيداً:

إن المطلوب هو مُحَقِّق investigator من نوع خاص، لم يُعَدّه تدريبه على مبادئ علم الأدوية المخبرية وتقنياتها فحسب، لكنه يعرف الطب السريري كذلك. لا يفتقر العلماء السريريون مدنياً وبجميع أنواعهم عن احتصاصيّ البيولوجيا الآخرين؛ حيث يوضعون جانباً إلى حد ما فقط بوجود صعوبات ومحدوديات خاصة، أخلاقية وعملية في السعي نحو المعرفة من الإنسان.²

يبقى علم الأدوية العلم نفسه سواء أحرى استقصاء الحيوان أم الإنسان. وتزداد الحاجة إليه سريعاً، ويمكن لكامل المجتمع الآن وليس العلماء فقط، أن يروا وعوده في التحرر من الضائقة distress والموت المُبْتَسَر أي المبكر وميادينه المستقبلية الأوسع. وتُضيف الأخطار المُصاحبة للأدوية (التشوهات الجنينية fetal deformities، والآثار الصائرة، والاعتماد

الأدوية، منفردة أو التوليف مع غيرها، في الجسم (البافع، والكبير، والمعالى والعليل).

• الحرائك الدوائية Pharmacokinetics: الامتصاص absorption، والتوزيع distribution، والإطراح excretion، أو كيف يؤثر الجسم السليم أو العليل على الأدوية.

2. التقييم العلاجي Therapeutic evaluation

- فيما إذا كان الدواء ذا قيمة.
- كيف يستعمل على الوجه الأفضل.
- التجارب العلاجية المنهجية.
- دراسات الرصد لكل من السجاعة والمأمونية (الآثار الضائرة): علم الأدوية الوبائي pharmacoepidemiology والتيقظ الدوائي pharmacovigilance

3. المراقبة Control

- وصف الدواء الرشيد وكتيّبات الوصفات.
- التنظيم الرسمي للأدوية.
- المظاهر الاجتماعية لاستعمال الأدوية ولسوء استعمال الأدوية.
- اقتصاديات الدواء Pharmacoeconomics.

إذا كان مرغوباً استفاد الاختصاصي الرائد في علم الأدوية السريري فهو بالتاكيد¹ Harry Gold (1899 – 1972)

¹ Gold, H. 1952 "إن الإنسان هو دراسة خاصة بالجس البشري" American journal of Medicine: 12: 619 وهذا العنوان مأخوذ من قصة "الإ-ان للشاعر" Alexander Pope (وهو شاعر إنكليزي، 1688-1744)، يتعلق التحول العظيم الوثيق الصلة بعلم الأدوية السريري الحديث والمعالجة الدوائية؛ تُعَصَّل قراءته جَهَاراً سواء أكان انقاراً منفرداً أم ضمن جماعة.

اعرف نفسك بنفسك، واقرص أن الله لم يعم النظر بك إن الإنسان، هو دراسة خاصة بالجس البشري،

ولقد وضع على هذا المَرْج في حالة وُسْطَى، والحكمة من وجوده غامضة وعظيمة كثيراً.

مع معرفته الواسعة جداً، من أجل جواب الشكوك لديه،

مع صغره الشديد، ومن أجل بابه الرواقي Stoic،

يتأرجح بين الرية في أن يعمل أو يستريح؛

وهل يُصَف نفسه كَرَبّ أو شخص بيمى؟

ولي ريب من تفضيل العقل أو الجسد؛

ويرلد لكن ليرت، ويمكر لكن يُسْطَى،

وعلى قدر الإهمال يكون السبب،

سواء أَفَكَّرَ قليلاً جداً أم كثيراً؛

يلتبس عليه شواش التفكير والانفعالات جميعها؛

يبقى بنفسه مُسْتِثْنِاً أو مُعْزِراً من الخطأ؛

مخلوقٌ صغره ليسمو والآخر ليهوي؛

يبقى السيد العظيم، ضحّة من أجل الجميع وسيهم؛

الحاكم المدللحق، في الخطأ اللامحدود؛

والسايح المَحْشَق، ومَرْح العالم، ولعزه.

² كان انفحص الذاتي على الدوام مَلَمَحاً لعلم الأدوية السريري. ففي مُنْج على 250 عضواً من الجمعية الفوندية لعلم الأدوية السريري Dutch Society of Clinical Pharmacology استار 102 وكان 55 مهم قد أحرروا مجارب سابعه على أنفسهم (من أجل الملائمة الواسعة Van Everdingen et al 1990 Lancet 336: 1448). وقد حدث المثال المثير في اجتماع عام 1983 للجمعية البولية الأمريكية في Las Vegas، أثناء محاضرة عن العوط القيصي المَرَض دوائياً، حين اشهد المحاضر قليلاً من وراء المنصة ليشت بجاعة هذه التقنية على نحو شخصي (A Zorngiotti W 1990 Lancet 336: 1200).

- Pharmacology 47: 11-12
- Dollery C T 1996 Clinical pharmacology: future prospects for the discipline. *British Journal of Clinical Pharmacology* 42: 137-141
- Grahame-Smith D G 1991 Clinical Pharmacology. Roles and responsibilities in academic research. *British Journal of Clinical Pharmacology* 32: 151
- Laurence D R 1989 Ethics and law in clinical pharmacology. *British Journal of Clinical Pharmacology* 27: 715-722
- Reidenberg M M 1999 Clinical pharmacology: the scientific basis of therapeutics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 66: 2-8
- Walley T 1995 Drugs, money and society. *British Journal of Clinical Pharmacology* 39: 343-345

(dependence) وحدها الحاجة إلى التطبيق النظامي والأخلاقي لهذا العلم بغية التطوير والتقييم والاستخدام السليم، أي: علم الأدوية السريري.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Brater D C, Daly W J 2000 Clinical pharmacology in the middle ages: principles that presage the 21st century. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 67: 447-450
- Breckenridge A 1995 Science, medicine and clinical pharmacology. *British Journal of Clinical Pharmacology* 40: 1-9
- Breckenridge A 1999 Clinical pharmacology and drug regulation. *British Journal of Clinical*

اكتشاف الأدوية وتطويرها Discovery and development of drugs

الملخص

- التطوير ما قبل السريري للدواء. يُعد اكتشاف الأدوية الجديدة في المختبر تمريناً على التكهّن.
- تقنيات الاكتشاف. يسمح التحوير الجزيئي المعقد بتصميم دقيق لمواد علاجية جديدة وقوية وقد زلّت للتكنولوجيات الحديثة من معدل تطوير الأدوية للقوية.
- الدراسات على الحيوانات والبشر.
- التكهّن prediction. نحدث إحقاقات في التكهّن، قد يُتخطى عن الدواء في أي مرحلة ويتضمن ذلك مرحلة بعد للتسويق ويعد تطوير الدواء الجديد باهظ التكاليف جداً ويسوق هذا للنشاط تجارياً.
- الأدوية والأمراض اليتيمة orphan.

الإنسان. وتستند المداواة الطبية إلى عمادين داعمين للفارماكولوجيا:

- الانتقائية Selectivity: يُحصّل على الأثر المرغوب وحده؛ "علياً تعلّم الغاية وتعلّم الغاية مع المواد الكيميائية" (Paul Ehrlich)².
- الجرعة Dose: تُقرر الجرعة وحدها أن شيء ما غير سام³ (Paracelsus).

اعتمد الاكتشاف الرشيد للأدوية الجديدة منذ عقود على تعديل (تحويل) البنى الجزيئية للعديد المترايد من الوسائط mediators الكيميائية المعروفة، وكثيراً ما تكون الأسس الجزيئية الدقيقة لفعل الدواء غير معروفة، ويحتوي هذا الكتاب أمثلة كثيرة عن أدوية قديمة لا تزال آلية تأثيرها غامضة. وأدى التطور في الطب الجزيئي molecular medicine (الذي يتضمن

التطوير ما قبل السريري للأدوية

Preclinical drug development

حوّلت الفارماكولوجيا والكيمياء الدوائية الطب من مجرد تمرين فكري على التشخيص إلى قوة قادرة على تخفيف مرض الإنسان (CTDollery 1994)¹.

يُعدّ تطوير الأدوية الجديدة تمريناً على التكهّن ضمن الدراسات المخبرية في المختبر in vitro وفي الجسم الحي in vivo (الحيوانات)، حيث تُبيّننا بالعامل agent الفاعل على

² Paul Ehrlich (1845 – 1915)، وهو العالم الألماني الذي كان رائد الأسلوب العلمي في اكتشاف الدواء. حيث يُعدّ المركب البريحي العصوي رقم 606، الذي أصبغ صد للولويات spirochaetes (على الحيوانات دواء ناجحاً (Salvarsan 1910)؛ ولقد استخدم هذا المركب ومركب آخر متفلات الصغر صد الزهري Syphilis إلى أن أُلغيا بعد اكتشاف البنسلين عام 1945.

³ كان Paracelsus (1493 – 1541) مشكلة جدلية حيث صوّر كمهمل ومتوهم. ولم يَلْ درجة طيبة؛ لقد أحرّك الأعمال الطبية الكلاسيكية (جالينوس Galen، وابن سينا Avicenna) قبل محاضراته في بارل Basel (سويسره) إذ كان عليه معاداة المدينة إثر خلاف مع رجل الكيسة الدائم حوّل الأحور. توفي في سالزبرغ (النمسا) إثر نتيجة لانعصامه في الشكر أو جراء إصابته من محدر شاق من قتل رجل مأجور مسخدم من أطباء مَحَلّين عبريين. ولكنه كان مُصيّباً حول الجرعة dose.

¹ نحن نمتود في هذا الفصل للأستاذ Professor Sir Colih Dollery لسماعه للاقتباس بصورة مباشرة من خطابه الرسمي Harveian Oration، "الطب وثورة الفارماكولوجيا" Journa; of the Royal College of Physicians of London 28: 59-69 (1994).

تكنولوجيا الدنا المأشوب (recombinant DNA) في العشرين سنة الماضية إلى طرق جديدة في اكتشاف الدواء أي علم الأدوية الوراثي⁴ ويشمل هذا المصطلح الواسع جميع المورثات في الجينوم genome التي قد تُعَيَّن استجابة الدواء المرغوبة وغير المرغوبة وقد أعطى إتمام مشروع الجين البشري عام 2001 إلى تحديد 30000 هدف دوائي كامن على الأقل مع أن وظيفة الكثير من هذه الجينات ما زالت غير معروفة. وقد تُصمَّم الأدوية مستقبلاً وفقاً للنمط الجيني الفردي، ولذا ستتحسن المأمونية والفاعلية.

ترداد فرص اكتشاف الدواء الجدير، أي الدواء الذي يفعل شيئاً لم يكن غيره يفعله سابقاً (أو يعمل على نحو مأمون ما كان يُحتَزر باختطار جوهري، ويزداد الفرص بوجود برنامج متطور عن المعرفة الدقيقة على المستوى الجزيئي، عن العمليات البيولوجية المرغوب تبديلها، وتُعَدُّ الأجرور التجارية للمنتج الناجح ضخمة جداً وتوفر حافزاً للمطورين للاستثمار والمجازفة بمبالغ مالية طائلة.

لقد ابتكرت دراسات التبيغ الإشعاعي signal trans-duction، والأحداث الأساسية التي تتخاطب بها الخلايا، الواحدة مع الأخرى بتمرير transmit البروتينات داخل الخلية للإشارة signal من سطح الخلية إلى داخل النواة، وابتكرت أسلوباً جديداً تماماً لتطوير عوامل علاجية therapeutic agents يمكنها استهداف خطوات متميزة ومنعزلة discrete في مسالك الجسم المنصَّفة للتفاعلات الكيميائية، وهذه الفرص لاهاية⁵.

يبقى أن يُمكن الأسلوب الجيني في اكتشاف الدواء من 'التسليح الجيني molecular dissection' لأي عملية مرضية diseases process. وثمة زوج من العقاقير العاجلة -immune-diagnose consequences لذلك هي:

• ستُنتج أدوية وأهداف علاجية أقوى مما يُمكن تصديقه

⁴ هو مثال الفرصة التيكر بواسطة علم الوراثة الدوائي في إعلان من قبل شركة صيدلانية هامة عن خطط البحث عن الجينوم genome البشري الكامل من أجل إيجاد السبب الجيني genetic لعدم تحمل أحد أدويتها. فودا ما تم ذلك فستزل التفاعلات الصائره للدواء عمياً

⁵ Culliton BJ 1994 Nature Medicine 1 1

تجريبياً على الحيوانات والإنسان. ويمكن أن يؤدي الاختطار الإضافي في هذا الأسلوب "خط الإنتاج" إلى فقدان تكامل التخصصات الموجودة (الكيمياء، والكيمياء البيولوجية، والفارماكولوجيا)، وإلى النقص الإجمالي في فهم مساهمة العمليات الفيزيولوجية والفيزيولوجية المرضية -pathophysiology في تأثير الدواء والمرضى.

• يمكن استهداف الأدوية الجديدة نحو مجموعات مختارة من المرضى بالاستناد إلى وضعهم الجيني genetic make-up.

يُعدُّ هذا المفهوم "الدواء الصحيح للمريض المناسب" أساس علم الوراثة الدوائي pharmacogenetics، حيث يعيّن التباوت في استجابة الدواء بطريقة جينية. وقد اكتسب علم الوراثة الدوائي زخماً من التقدم الحديث في الوراثة الجزيئية molecular genetics والتالي المجسسي genome sequencing، بسبب ما يلي:

• التحري السريع لتعدد أشكال المورث النوعي specific gene polymorphisms.

• معرفة المتواليات الجينية genetics sequences للجينات المستهدفة target gene مثل تلك المرمزة coding للإنزيمات، وقنوات الأيون ion channels، وأنماط المستقبلات الأخرى المكتمة في استجابة الدواء.

تُعدُّ توقعات علم الوراثة الدوائي ونسله progeny أي علم تعابر البروتينات الدوائي pharmacoproteomics (فهم تأثيرات الدواء على تغيارب البروتين protein variants) رفيع المستوى، وتتضمن:

• استعراف المجموعات العرقية (الزُمُيرات subgroups) من المصابين بمرض أو متلازمة استناداً إلى نمطهم الجيني genotype.

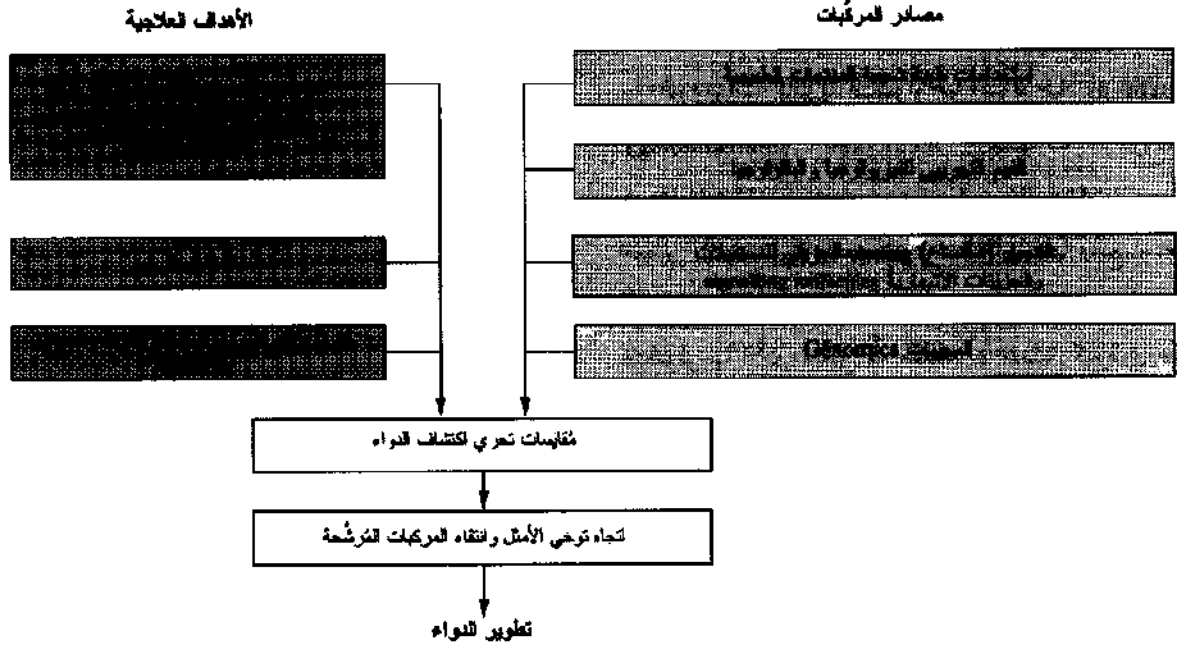
• استهداف أدوية نوعية من أجل مرضى لديهم تغيارب جينية نوعية specific gene variants. وتتضمن عقاقير هذه التوقعات.

برامج أصغر للتجارب السريرية، وفهماً أفضل للحرانك الدوائية والديناميكيات dynamics وفقاً للتعاير الجيني

genetics: حيث يكون السَلَمُ الزمسي لإدراك التوقعات أطول من الاعتقاد البدئي على الأقل.

ومع هذا، يَخْلُق استغلال التكنولوجيا الجديدة أدوية أقوى، وسُكِّنَف أطباء أكثر في الاختبارات السريرية؛ ويجبذ أن يقوموا بالإطلاع على الأحداث والعمليات التي تسبق هذا الاكتشاف.

genetic variation ورَصْدًا بسيطاً للأحداث الضائرة بعد التسوق. يكْمُن التحدي الكبير في تعيين وظيفة كل مورث عديد الأشكال polymorphic gene (أو مُتَنَح المورث gene product) ومدى امتلاكه أهمية فارماكولوجية أو سمية. وقد حدثت مبالغت في بعض توقعات علم الجين الدوائي pharmacogenomics وعلم الوراثة الدوائي pharmaco-



الشكل 1.3: مصادر اكتشاف الدواء في السياق. تُختَبَر أنماط مختلفة من المركبات الكيميائية (أعلى اليمين) مقابل مقاييس بيولوجية وثيقة الصلة بالأهداف العلاجية، وتُشتق من عدد المعلومات المحتملة (اليسار). ويُتَوَخَّى الأمل من المركبات بالنوَجَ البدئي عبر عمليات التحري، وبالتحليق المضاهي، وتُختَبَر الخواص الحرارية الملائمة. ومن ثم تُدخَل المركبات المرشحة عملية تطوير تكتنف دراسات سمومية نظامية وتجارب سريرية.

وتقنية راقية وباهظة الثمن جداً. ويجب أن تتحمل التطويرات الناجحة (يتحوَّل 1% من المركبات المقَدَّمة للاختبار الكامل إلى أدوية مرشَّصة فعلياً) تكلفة الإخفاقات⁶ (99%). ويتضح

يجري تطوير الدواء الحديث كما يلي:

- الفكرة أو الفرضية.
- تصميم المواد وتخليقها.
- الدراسات على النسيج وعلى الحيوان كله (الدراسات قبل السريرية).
- الدراسات على الإنسان (دراسات سريرية) أنظر الفصل (4).
- منح ترخيص رسمي للقيام بالمطالبات العلاجية والبيع (أنظر الفصل (5).
- الدراسات ما عدا الترخيص (التسويق) عن المأمونية safety والمقارنات مع الأدوية الأخرى.

يتضح من البيان التالي أن تطوير الدواء عملية شاقة جداً،

⁶ تُقدَّر تكلفة تطوير كيان كيميائي جديد (NCE) new chemical entity (جزيء جديد غير مُختَبَر على البشر سابقاً) من التحليق إلى التسويق (الاستعمال السريري العام) بحوالي 500 مليون دولار أمريكي؛ وقد تستغرق العملية ما يعادل 15 عاماً (تضمن ما يصل إلى 10 سنوات من الدراسات السريرية) ويتعلق ذلك بمدة براءة الاختراع وقابلية الربح النهائي؛ لا يقوم المطوِّر بالاستثمار ما لم يَرِ الربح في نهاية العملية. قد يعشل الدواء في أي مرحلة، بما فيها المرحلة النهائية منها، أي عند مرحلة هيئة التنظيم الرسمي بعد بدل جميع تكاليف التطوير المتعلِّق تعويضها. وقد يعشل الدواء أيضاً (بسبب تأثيراته الضائرة) أثناء السنة الأولى بعد التسويق، وقد مدَّع كارتة (في المكان المرموق والمال) للمطوِّر وللبعض المرضى أيضاً

شعاعياً radio-Labelled ligand displacement على نُظَيْطَات المُسْتَقْبِلَة receptor subtypes البشرية المفردة أو إِنْزِيْمَات على الخلايا المَنَوَّاة nucleated (حقيقية النوى eukaryotic). ويُستَقْصَى المُرَكَّب كذلك باستعمال الطرق المحيوية التقليدية، عندما يُسَجَّل التحري screen استجابة إيجابية، ويجري التداول مع الجزيء لتحسين الانتقائية و/أو الفاعلية potency (راجع ما سبق).

البروتينات كأدوية التكنولوجيا البيولوجية Proteins as medicines: biotechnology تُستهدف البروتينات (مستقبلات الخلية Cell receptors، والإنزيمات) من قِبل معظم الأدوية، وثمة نقص في هذه التكنولوجيا يَمْتَنِعُ استغلال البروتينات (والبيبتيدات) كأدوية حتى اليوم. وتتاح هذه التكنولوجيا الآن. ولكن ثمة مُشكلات عملية كبيرة في جَلْب البروتينات إلى المقرّ المستهدف في الجسم (فهو تُهَضَّم عندما تُسَمَّع وتعر الأغشية الخلوية بصعوبة).

تكتنف التكنولوجيا البيولوجية استعمال تكنولوجيا الدنا الوراثة recombinant DNA technology/أو الهندسة الوراثية genetic engineering لتسهيل clone ونعير express الجينات البشرية، على سبيل المثال في الخلايا المكروبية، أو الإشريكية القولونية *Escherichia coli* أو الخميرة yeast، أو الخلايا، بحيث تُصنَّع بروتينات لم تكن الكيماويات الطبية قادرة على تخليقها؛ وتُنتج أيضاً هرمونات وأدوية تلقائية autacoids بمقادير تجارية (مثل الأنسولين وهرمون النمو والإريثروبويتينات erythropoietins وعوامل نمو الخلية cell growth factors ومنشطات البلازمينوجين plasminogen activators والأنتروفيرونات interferons واللقاحات vaccines والأضداد

أيضاً مَبِل مثل هذه البرامج للاستخراج والإكمال فقط عندما تُدْفَع المنظمات والأفراد ضمنها إجمالاً غير التحفيز على السحاح وخدمة المجتمع ولكسب المال أيضاً.

تقنيات الاكتشاف TECHNIQUES OF DISCOVERY

(انظر الشكل 1.3).

تكنولوجيايات حديثة، لم يُشعَّر بوقعها على نحو كامل حتى الآن وتتضمن:

يسمح التحوير الجزيئي Molecular modeling المُسَاعَدُ بواسطة الميانات الحاسوبية الثلاثية الأبعاد (التي تتضمن الواقع الافتراضي) بتصميم ينسب مستدة إلى جزيئات جديدة ومعروفة، لتحسين خواصها المرغوبة وإزالة غير المرغوب منها، ولابتكار مركبات مستهدفة عالية الانتقائية. يمكن ترتيب جزيئات النسي الجزيئية القدرة مدتيّاً على الارتباط بمقرّ site مُفَرَّد بدرجة مرتفعة الألفة affinity.

تُكْتَف الكيمياء التوافقية Combinatorial chemistry مزجاً عشوائياً ومضالبة أعداد ضخمة من لَسَات البناء الكيمائية (حموض أمينية، نوكلويدات، وكيماويات بسيطة) لإنتاج "مكتبات" من جميع التوليفات combinations المحتملة. ويمكن هذه التكنولوجيا توليد البلاين من المركبات الجديدة التي تُقِيم مبدئياً باستعمال جهاز مَسَح فائقة السرعة مربوطة أوتوماتيكياً automated robotic، خلال هذه البلاين من المركبات، بحيث يمكنها التداول مع آلاف المركبات يومياً⁷. تستعمل هذه التحريات إنزيم الحين الموسم

اكتسب السح المروقة للملفات التنظيمية الكاملة قيمة أساسية في السوق السوداء بالمسة للشركات المنافسة التي استعملتها في تجاور المُطَوَّر الأصلي والحصول على ترخيص لجري molecule تسرح لم يُثب بعد. وقد تكون الملفات ضخمة وتصل حتى مليون صفحة أو ما يكافئها إلكترونياً، وتبدو الأخيرة ملائمة جداً، إذ تُسَمَّح للسح واسحث العاجل والمباشر.

⁷ من السابق جداً لأوانه، الحديث عن سح هذه البرامج، ولكن يمكن أن تقترن بفاعلية هذه المقاييسات مع تلقائية مشاهة من حيث تخليق عوامل علاجية مشاهة وحديثة، وتُعَد بتسريع البحث في الاتجاهات الجديدة، وتُعَد المقاييسات خطرة ذات معدل محدد في إدخال عوامل علاجية جديدة.

وستعتمد قيمتها في الطب على أهمية الآلية المعنية بالإمراض pathogenesis في عمية المرض. يخشى انتقاد من احتمال إنتاج أعداد هائلة من الأدوية أثناء البحث عن علاج لمرض ما (CT Doller، في نهاية الفصل). وسيزداد الطلب على الأشخاص المؤهلين للقيام بالبحار السريعة، لتلبية هذا الطلب؛ تُعَد الأجور المالية للأشخاص المؤهلين بالبحار السريعة كثيرة في عالم التنافس على إنتاج الدواء (أنظر أيضاً McNamroe D 1995 Lancet 345. 1167).

تعديل الوظيفة الخلوية بواسطة عدد كبير legion من الهرمونات الموضعية local hormones أو الأدوية التلقائية autacoids، في العدوى infections مثلاً وأمراض المناعة الذاتية auto immune disease ورفض العضو المغروس organ transplant rejection. وتمثل هذه العمليات أهدافاً للتدخل العلاجي. ومن هنا نشأت الفارماكولوجيا المناعية.

يسمح التطوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني Positron emission tomography (PET) بقياسات حرائكية غير باضعة وأخرى ديناميكية دوائية لمقدرات لم تكن متيسرة سابقاً، ومثال ذلك، الدماغ عند البشر والحيوانات السليمة.

الأساليب الأقدم في اكتشاف الأدوية الجديدة التي لا تزال مستعملة تتضمن ما يلي:

- النماذج الحيوانية للمرض البشري أو المناظر عن هذا المرض وجميعها متباعدة الصلة بالبشر.
- تُعدّ المنتجات الطبيعية الأساس للعديد من الأدوية الحالية للألم والالتهاب والسرطان والمشكلات القلبية الوعائية. وقد أُنشئت التكنولوجيا الحديثة للتحري screening الاهتمام بهذا وشدّدت على النحوت بواسطة الشركات الصيدلانية المتعددة الجنسيات التي تطوف العالم بحثاً في عدة اتجاهات، عن المكروبات (في التربة أو مياه البحر sewage وحتى عن الحشرات المدفونة في الكهرمان amber منذ 40 مليون عام) وعن الفطريات fungi والنباتات والحيوانات. وتُعدّ الدول النامية في المناطق المدارية (بمواردها الطبيعية المفرطة النمو) أهدافاً دائمة لهذه البحوث، وتشكو الآن من الاستغلال ("السلب الجيني gene robbery"). ويتطلب العديد من هذه الدول الآن اتفاقيات المشاركة النظامية بالربح للسماح بمثل هذه البحوث.
- يُدرّس الطب الشعبي من أجل الاتجاهات الممكنة للإفادة من المركبات الفعّالة.

- التعديلات على بنى الأدوية المعروفة؛ التي تمثل بوصف إلى إنتاج عوامل عديدة ذات خصائص رئيسية متشابهة، ولكنها قد تأتي بتحسينات تستحق العناء. فمثلاً شكاوى

التمنيعية المنشأ (immune antibodies). وتُطوّر الحيوانات الطافرة Transgenic animals (التي تستولد على نحو صحيح من أجل المورثة gene) كنموذج للمرض البشري ولإنتاج الأدوية أيضاً.

يُعدّ تفاعل سلسلة البوليميراز polymerase chain reaction (PCR) بديلاً للاستنساخ الجرثومي bacterial cloning، ويُعدّ طريقة لتضخيم amplification المورث gene الذي لا يتطلب حلايا حيّة؛ ويُجرى في المختبر in vitro ويمكنه إنتاج كميات تجارية من أدوية بروتينية نقية (بطريقة مكلفة وفعّالة).

الأدوية الجينية Genetic medicine يجري تطوير قليلات النوكليوتيد الحقيقية لسهدف مقدرات موجودة على متواليات الدنا DNA sequences أو الحينات (الدنا ذو الطاقين double strand DNA: الأسلوب ثلاثي) أو الرنا المرسل messenger RNA (الأسلوب المضاد للاتجاه الوراثي antisense approach) بحيث يحصل إحصار لإنتاج البروتينات المتعلقة بالمرض. وتُقدّم قليلات النوكليوتيد oligonucleotides هذه استباقات في معالجة السرطانات والفيروسات دون إيذاء النسيج السليمة⁸.

تُعدّ المعالجة الجينية Gene therapy للاضطرابات الجينية البشرية "استراتيجية" يُعطى فيها حمض نووي، على شكل DNA عادة، لنحوير modify الذخيرة الجينية genetic repertoire من أجل غايات علاجية، ومثال ذلك، التليف الكيسي cystic fibrosis. إن عصر "المورث كدواء" واضح حوينا (RG Crystal). وتبقى بعض المشكلات هامة؛ ولاسيما في طرق الإنشاء delivery. وتتاح ثلاث طرق وهي: حقن الدنا "المعري" naked DNA واستعمال الفيروس كحامل carrier مع الدنا المُحتَضَن DNA incorporated في مجينه genome؛ أو الدنا المُحَفَظ DNA encapsulated ضمن جسيم شحمي liposome.

الفارماكولوجيا المناعية Immunopharmacology سَمَح فهم الأسس الجينية للاستجابات المناعية بتعريف آليات

⁸ Cohen J S, Hogan M E 1994 The new genetic medicine. Scientific American (Dec): 50 – 55

السموميات **Toxicology**: لمعرفة إمكانية إحداث الدواء إصابة بالجسم وأسلوب ذلك (الاختبارات في المختبر وعلى الحيوانات السليمة):

- دراسات الجرعة المفردة (السمية الحادة).
- دراسات الجرعة المتكررة (السميات تحت الحادة subacute والمتوسطة والمزمنة chronic أو الطويلة الأمد).

عادة ما تُنجز الدراسات السمومية العامة على نوعين species قارض rodent و كلب dog. وتختلف المتطلبات التنظيمية في أرجاء العالم، إلا أنه جرى وضع تنسيق هام. وتُعطى متطلبات الدراسة على الجرعة المفردة والمُكررة في (الجدولين 1.3 و 2.3). وتُختار نُظم التجرع dosing لإنتاج مجال من التراكيز البلازمية، بحيث يفوق التركيز الأعلى ما هو منجز عند الإنسان بمرات عديدة.

تكتشف السموميات الخصوصية Special toxicology مناطق قد يحدث فيها حادث دوائي مروع على نطاق مادي؛ كلها تكتشف تأثراً مع المادة الوراثية أو تعبيرها expression في انقسام الخلية.

تُصنّف الاختبارات التطهيرية *Mutagenicity* (السمية الخينية genotoxicity) لاستعراف المركبات التي قد تُحدث ضرراً جينياً genetic. ويجري التصرف بمجموعة مترابطة ومعيارية من الاختبارات التي تتضمن:

- اختبار الطفرة الجينية في الجراثيم، ومثال ذلك اختبار آيز Ames test (لتحري العوامل المسرطنة).
- الاختبار في المختبر in - vitro للتقييم الصبغي cytogenetic للضرر الكروموزومي في الخلايا الثديية أو مقاسة كمنار التيميدين thymidine Kinase (tk) assay في اللبوما المأرية في المختبر in vitro mouse lymphoma
- الاختبار في الجسم الحي in - vivo من أجل الضرر الكروموزومي باستعمال الخلايا المكونة للدم haemopoietic في القوارض.

عادة ما يجري إنجاز الاختبارين الأولين قبل التعرض للإنسان، ولكن يجب إكمالها جميعاً قبل دراسات المرحلة II.

كثيرة في هذا الجانب من نموذج: لقد طُوّرت الأدوية في - أيضاً ومن أجل - مرة ثانية (وكثيراً ما تكون الأسباب تجارية مُحضّة).

- التحري العشوائي Random screening عن المنتجات المصنّعة والطبيعية.
- الاستعمالات الجديدة للأدوية الجاهزة مسبقاً في الاستعمال العام، كنتيجة للملاحظة الذكية أو السرنديبية⁹ Serendipity، أو نتيجة المعرفة المتقدمة عن الآليات الخبيثة، مثال، الأسبرين من أجل التأثير المضاد للحمات antithro-mosis.

جودة الدواء DRUG QUALITY

يسهل على المُحقّق أو الوصاف، المهتم بالفارماكولوجيا وعلم السموم toxicology والمداواة نسيان الأهمية الرئيسية للمظاهر الكيميائية والصيدلانية حيث يُعدّ الدواء أو المستحضر المشوّب impure وغير الثابت سبب الاستعمال، إن بقاء الأدوية نقية بعد 5 سنوات من التخزين في مناحات حرارة ورطوبة يعدّ مسألة حيوية للمداواة. ويكون سجل المصنّعين الذين يوفرون ذلك مؤثراً.

الدراسات قبل السريرية على الحيوانات¹⁰

Preclinical studies in animals

يجري القيام بالاختبارات التالية عموماً:

الديناميكيات الدوائية Pharmacodynamics:

لاكتشاف الأفعال الوتيفة الصلة بالاستعمال العلاجي المفترض، والتأثيرات الأخرى لمجال الجرعات.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics:

أسلوب توزع الدواء في الجسم وتبذره عنه.

⁹ تُعدّ السرنديبية Serendipity حقيقتاً لصنع الابتكارات بواسطة الحصادة sagacity العامة أو بالصدفة أو بالخطأ. وتشتق من حكاية الجن fairy حول ثلاثة أمراء في سردينيا (سري لانكا Sri Lanka) كانوا يمدّون هذه الملكة faculty السعدّة.

¹⁰ لا تستخدم جميع الحيوانات كالفأر والجرد والفئاد hamster والخسري العنسي والأرنب والقطعة والكلب والسناسل (من أجل دواء واحد).

وقد تُطلب اختبارات إضافية.

الباكورة على الإنسان ما لم يجد سبباً وجيهاً للشك بالدواء، ومثال ذلك، إذا كان اختبار توليد الطفرة *mutagenicity* غير مُرضٍ؛ البنية الجزيئية، التي تتضمن المُستقلّات المشابهة في الإنسان، تسبب الشك؛ أو عندما تزيد الدراسات الهيستوباثولوجية على الجرعة المتكررة عند الحيوانات من الشكوك.

وقد تُطلبُ اختبارات السرطنة بدرجاتها الكاملة (على مدى معظم حياة الحيوان) فقط عندما ينبغي إعطاء الدواء للإنسان لأكثر من عام، أو عندما يُماثل الدواء مُسرّطناً *carcinogen* بشرياً معروفاً، أو إذا كان مُطَفِّراً *mutagenic* (في شروط وثيقة الصلة بالاستعمال البشري) أو عندما يمتلك فعلاً ناهضاً *agonist* هرمونياً نوعياً على عضو رئيسي.

قد يُسأل، لماذا ينبغي إعطاء أي مركب جديد للإنسان قبل إكمال الدراسات الرسمية للسرطنة بكامل تدريجياتها. فيأتي الجواب في كون الاختبارات على الحيوان مُنبئات غير أكيدة¹¹ بحيث يجعل مثل هذا المطلوب تطوير الدواء باهظ الثمن اجتماعياً إلى درجة الضرر الخطير بالإنسان، وقد يستدعي إهمال المخازفات المالية الصخمة غير المألوفة والقيّمة. وعلى سبيل المثال، يحصل التحلي فعلياً عن الاختبارات الراجب إجرأها على مركبات كثيرة جداً لأسباب أخرى. قد يبدو هذا صحيحاً أو خطأ، لكنه واقع الحال.

اختبار سمّيات المستحضرات الدوائية المشتقة من التكنولوجيا البيولوجية - *Toxicology testing of biotech-nology-derived pharmaceuticals* لا يُعدّ النظام المعياري لدراسات السمية ملائماً للمستحضرات الدوائية المشتقة من التكنولوجيا البيولوجية. وسيعتمد انتقاء الأنواع *species* على تعبير *expression* المُستقبلة *receptor* الوثيقة الصلة. وقد

¹¹ حصل تعليق فكمي ساحر "سَرْدُونِي" *sardonic* على وثيقة الصلة بين الإنسان واختبارات السرطنة على الحيوانات، برسالة مُتَقَتْن أُخذتْها السرطان في الحيوانات باستعمال "الدلائل" الأمريكية *American "dimes"* (قُطْع نقدية من فئة 10 سنتات) وبطاقات بلاستيكية أو بطاقات الائتمان. فأوصتْ حكومة الولايات المتحدة بحظر المال لأنه غير مأمون على البشر (Moore GE et al 1977 *Journal of the American Medical Association* 238: 397)

الجدول 1.3: متطلبات سمية الجرعة المفردة والمتكررة، لدعم الدراسات على المتطوعين الأصحاء الطبيعيين (المرحلة 1) وعلى المرضى (المرحلة 2) في الاتحاد الأوروبي (EU)، والمراحل 1 و 2 في الولايات المتحدة الأمريكية USA واليابان¹.

مدة التجربة السريرية	المدة الأدنى للدراسات سمية الجرعة المتكررة	غير القوارض	القوارض
جرعة مفردة	2 أسبوع ²	2 أسبوع	2 أسبوع
حتى 2 أسبوع	2 أسبوع	2 أسبوع	2 أسبوع
حتى 1 شهر	1 شهر	1 شهر	1 شهر
حتى 3 شهر	3 أشهر	3 أشهر	3 أشهر
حتى 6 أشهر	6 أشهر	6 أشهر	6 أشهر
< 6 أشهر	6 أشهر	مزم ³	مزم ³

1. في اليابان يوصى بالتصرف بدراسات سمية أطول مدة كما هو معطى في الجدول 2.3. عند عدم وجود المرحلة 2 ذات مدّة مكافئة لتجارب المرحلة 3 من الخطة.
2. في الولايات المتحدة، تستطيع دراسات الجرعة المفردة المصمّمة على نحو خاص مع محوصات ممتلئة أن تدعم الدراسات السريرية للجرعة المفردة.
3. قد تطلب السلطات التنظيمية دراسة مدتها 12 شهراً، أو نقل دراسة 6 أشهر، مُعَيّنة على أسس إحالة - وإحالة *case-by-case basis*، التجربة السريرية.

الجدول 2.3: متطلبات سمية الجرعة المتكررة، لدعم دراسات المرحلة 3 في الاتحاد الأوروبي EU والسوق في جميع المناطق¹.

مدة التجربة السريرية	المدة الأدنى للدراسات سمية الجرعة المتكررة	غير القوارض	القوارض
حتى 2 أسبوع	1 شهر	1 شهر	1 شهر
حتى 1 شهر	3 أشهر	3 أشهر	3 أشهر
حتى 3 أشهر	6 أشهر	3 أشهر	3 أشهر
< 3 أشهر	6 أشهر	مزم ²	مزم ²

1. عندما يوصى بالدراسة الزمنية على غير القوارض ويكون الاستعمال السريري < 1 شهر.
 2. قد تطلب السلطات التنظيمية دراسة مدتها 12 شهراً أو نقل دراسة 6 أشهر، معيّنة على أسس الحالة - إثر حالة *case-by-case basis*.
- لا تُطلبُ اختبارات السرطنة *carcinogenicity* (قدرة التورم *oncogenicity*) التي عادة ما تحدّد قبل الدراسات

الناس باشمزاز. يلمت اختصاصيو السموم الخبء الانتباه إلى ما يلي:

تستد معظم الاختبارات السمية (وهي موضع اعتماد أخلاقي على نحو خاص) ونجزم إلى الدراسات على الحيوانات الكاملة لأجل إمكانية الاقتراب إلى تعقيد التعضي في أجهزة الجسم البشري، إضافة لإمكانية اكتشاف أي عقابيل للامتصاص المتغير وكذلك الاستقلاب والاطراح، ليس لإظهار التأثيرات السامة المباشرة فحسب، بل لإظهار تلك التأثيرات السامة الثانوية أو ذات الطبيعة غير المباشرة التي تُعزى إلى الشذوذات المُحرَّصة بالآليات متكاملة أو إلى التأثيرات البعيدة المُستقلِّب metabolite سام مُنتج في عضو ما ويؤثر على آخر¹³.

لا يعد استعمال الحيوانات مبرراً على نحو إجمالي ما لم يُحصل على نتائج مفيدة للإنسان. إن الحيوانات مشاهمة للإنسان في مظاهر معروفة وكثيرة، لكنها غير ذلك في مظاهر كثيرة أخرى. ويجري تحديد أكثر لاختبارات التكهّن المحفظة ويزداد حذفها. وسيمضي وقت طويل قبل أن تُعدّ الاختبارات في المختبر in-vitro صامدة بدرجة كافية لإزالة الحاجة للاختبارات على الحيوانات الكاملة، لكننا نرحب بالتقدم الذي يجري إنحازه باتجاه هذه الغاية. ولا يعد الحافز على إزالة الاختبارات على الحيوان الكامل أخلاقياً فحسب، بل اقتصادي أيضاً من أجل الكلمة الباهظة للحيوانات الكاملة، في تربيتها وإسكانها وحفظها صحياً. يوصي الاتحاد الأوروبي الباحثين باختيار طرق التجارب على الحيوان غير (الكامل) عندما تكون مُرضية علمياً (و) ومتاحة عملياً بدرجة معقولة.

التكهّن Prediction

غالباً ما يُشار إلى أن الدلائل الإرشادية التنظيمية ليست متطلبات قاسية لكي تطبق عالمياً. ومهما كان القصد، فهي تنزع إلى أن تُعامل كمتطلبات من الحد الأدنى فقط بسبب خوف مدراء البحوث من احتطار تأخير البرامج المنتسقة الباهظة التكاليف عند الاختلاف حول النتيجة وعودتهم إلى

تُدرس بروتينات نديدة homologus أو حيوانات طافرة transgenic مُعبّرة expressing للمستقبل البشرية، عندما لا تتاح الأنواع المناسبة. وقد تُطلب دراسات مناعية إضافية وتُعدّل دراسات السمية الجينية genotoxicity والسرطنة carcinogenicity.

يجب تكثيف دراسات التوالد Reproduction studies

بسبب التنوع diversity والتحول في العمليات الفيزيولوجية التي قد تتأثر، لأن عقابيل الخطأ في هذا الحقل مروعة جداً. وتتضمن هذه الاختبارات، التأثيرات على الخصوبة fertility وعلى قدرة التوالد وعلى تحلق الأعضاء الجنينية fetal organogenesis وعلى النمو السابق والمحيط بفترة الولادة. وعادة ما تجري الدراسات على الثدييات، عادة الجرذ. ويجري استخراج دراسات التطور المضعي الجنيني embryo-fetal development على غير القوارض، وعادة ما يكون الأرنب. تتضمن دراسات التطور الأجل، النمو والسلوك والوظيفة المعكبة للدرية progeny وخصوبتها (التأثير على الجيل الثاني).

دراسات قابلية التحمّل الموضعي Local tolerability

studies يعطى دواء الاختبار بالطريق الفموي في معظم دراسات الجرعة الحادة والمتكررة. وتُطلب دراسات إضافية عندما يكون الطريق السريري للإعطاء هو الحقن. وثمة غرضان. الأول هو تعيين مدى كفاية امتصاص الدواء، ومثال ذلك، بالاستنشاق، والثاني هو اختبار قابلية التحمّل الموضعي، ومثال ذلك، بطريق الجلد percutaneous أو بالوريد intravenous.

من الواضح أن جميع هذه الاختبارات المذكورة اعلاه تُكوّن جهداً مختبرياً رئيسياً يحتاج إلى مهارات علمية متنوعة وإلى مورد مالي هام.

الأخلاقيات¹² ETHICS

لن يقرأ أحد المخطط السابق بارتياح، وسيفرأ بعض

¹² إن المدققة الرائعة لهذه المسائل الأخلاقية موجودة في Paton W1984

Zbinden G 1990 في Man and mouse. Oxford, London
Alternative to animal experimentation. Trends in pharmacological Sciences 11 104

J M, Lasagen L (eds) Pharmaceutical Medical. Arnold, London¹³

المختبر، والتأجيل الناجم عن ذلك وفقدان المال أيضاً.

إن معرفة طراز فعل الدواء الخديد والقوي وعلى نحو واضح وكبير، تُحسّن التكهن من الدراسات الحيوانية بما سحدث عند الإنسان. وينبغي الحصول على مثل هذه المعرفة عندما لا يكون ذلك عملياً؛ وكثيراً ما يعدّ هذا سهلاً تماماً، لكنه يستحيل في أحيان أخرى. ولقد أُدخِلَت كثير من الأدوية على نحو مأمون من دون مثل هذه المعرفة، ولم يصنع اكتساب هذه المعرفة فرقاً هاماً على الدوام في استعمال هذه الأدوية، ومثال ذلك، مضادات المكروبات إذ يجري دمج الدراسات الفارماكولوجية مع دراسات اختصاصي السموم لبناء صورة عن تأثيرات الدوائية غير المرغوبة والمرغوبة.

يعرف المحققون *investigatores* في الاختبار الفارماكولوجي ما يتطلعون إليه ويختارون التجارب التي تلبّي أغراضهم.

أما في الاختبار السّمي فيمتلك المحققون أفكاراً أقل وضوحاً عما يتطلعون إليه؛ إذ يتحرّون عن الاخطار، وعن غير المتوقع وغير المتكهن، وعن الأشياء الروتينية الرئيسية والمحددة التي يجب عليهم إحرازها. لهذا يعدّ اختبار السمية عرضة للروتين والغفلة عن تلبية المتطلبات التنظيمية إلى مدى أكبر من ما هو في الدراسات الفارماكولوجية. وتعدّ القيمة التكهنية للسموميات الخاصة (الواردة سابقاً) خلافاً على نحو خاص.

تعدّ جميع الأدوية سموماً عندما تعطى بمقدار وافٍ، ومهمّة اختصاصي السموم استنتاج فيما إذا كان الدواء يعمل كسم للحيوانات وكيف يتم ذلك، وإعطاء الرأي عن الاعتدال الإحصائي *significance* للمعطيات في ما يتعلّق بالاحتطارات التي تميل إلى الحدوث عند الكائنات البشرية. وستبقى هذه المهمة مستحيلة تقريباً إلى أن تتاح الإيضاحات الجزئية عن جميع التأثيرات. إن اختصاصي السموم في وضع لا يحسدون عليه. فعندما يجري إدخال دواء مفيد على نحو مأمون يعدّون قائمين بواجبهم لا أكثر. لكنهم يُدعَوْنَ لإيضاح سبب وقوع الفشل في التكهن عندما يحدث حادث ما. وعندما يتكهنون بعدم مأمونية مركب كيميائي بالنسبة للإنسان على صر

خاص، فإن مثل هذا التكهن لا يُعتبر أبداً.

الاستنتاج بناءً على الاختبار قبل السريري

CONCLUSION ON PRECLINICAL TESTING

يجري تطوير الأدوية للاستعمال الطويل الأمد في شروط بسيطة جداً أو نسبية، ومثال ذلك، القلق الخفيف *minor anxiety*، ويُقلّل هذا من استعداد المجتمعات الميسورة لتحمل الانزعاجات الفيزيائية والفكرية الصعبة، ومن الطلب والإمداد المتزايد من أجل أدوية أكثر مأمونية. ولا يُنقص الاحتطار في إدخال الأدوية الجديدة سوى المعرفة العميقة بالآليات الجزيئية. وتعدّ إخفاقات التكهن حتمية أحياناً ويرافقها احتجاجات للجمهور عنيفة.

ولن تُستَخدم الموارد المحدودة من القدرة البشرية العدمية والأموال على أفضل مزاياها عندما يُسمح للصدمة العمومية، من قبل الناس حول الثاليدومايد *thalidomide* "الملحق" والأحداث المرافقة، بالتعبير عن نفسها ضمن القواعد والتعليمات الحكومية التي تتطلب الريادة المفرطة في الاختبارات الباهظة التكاليف (يعدّ اختبار السمية باهظاً جداً)، وتعمل كثير من هذه التنظيمات إلى الشك في أي شيء عدا الحيوانات المعنّية. تمنع مثل هذه السياسة المختبرات الصناعية من تكريس الموارد للاستقصاء عن الآليات الجزيئية لفعل الدواء، وفي معرفة أي من هذه الآليات المنفردة تُصعّ الصحة مع المأمونية.

علماً بلبسي الاختصار قبل السريري المطوّز والوكالة التنظيمية الوطنية أو الدولية يكون الوقت قد حان لإعطاء الدواء للإنسان، وكذلك لإطلاق البرنامج التجريبي الذي يقرّر فيما إذا كان الدواء *drug* دواءً *drug* فحسب (مادة علاجية ذات مخاطر) أو سلاجاً *medicin* (دواءً مأموناً نسبياً). وهذا هو موضوع الفصل التالي.

الأدوية والأمراض اليتيمة

Orphan drugs and diseases

يُعدّ اقتصاد السوق الحرّ مسؤولاً لترك الأمراض النادرة غير معالّجة، ومثال ذلك بعض السرطانات (في جميع الدول)

- Di Masi J A 1995 Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 58: 1
- Dollery C T 1999 Drug discovery and development in the molecular era. *British Journal of Clinical Pharmacology* 47: 5-6
- Fears R, Robert D, Poste G 2000 Rational or rationed medicine? The promise of genetics for improved clinical practice. *British Medical Journal* 320: 933
- Gale E A M 2001 Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 357: 1870-1875
- Graeme-Smith D G 1999 How will knowledge of the human genome affect drug therapy? *British Journal of Clinical Pharmacology* 47: 7-10
- Lachmann P 1992 The use of animals in research. *British Medical Journal* 305: 1
- Lasagna L 1982 Will all new drugs become orphans? *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 31: 285
- Meyer B R 1992 Biotechnology and therapeutics: Experimental treatments and limited resources. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 51: 359
- Roses A D 2000 Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *The Lancet* 355: 1358-1361
- Smith A E 1999 Gene therapy — where are we? *Lancet* 354 (suppl 1): st1-4
- Sykes R 1998 Being a modern pharmaceutical company. *British Medical Journal* 317: 1172
- Wolf R C, Smith G, Smith R L 2000 Pharmacogenetics. *British Medical Journal* 320: 987-990

وبعض الأمراض الشائعة، ومثال ذلك العدوى الطفيلية (في الدول الفقيرة).

عندما لا يتطور الدواء drug إلى دواء medicine قابل للاستعمال بسبب عدم قدرة المطور تغطية التكاليف عندئذ يطلق على هذا الدواء بالدواء اليتيم وعلى المرض بالمرض اليتيم؛ والذي يُعاني هو يتيم الصحة¹⁴. لهذا يحتم ترخيص الأدوية drugs من أجل الأمراض النادرة على قاعدة متطلبات أقل مما هو مثالي البيئة السريرية.

يقع علاج هذه الأوضاع على عاتق الحكومة نفسها في القيام بتطوير الدواء (الذي يحتمل أن يكون غير ناجح) أو بتقليل حوافز حكومية، ومثال ذلك، الإعفاء من الضريبة، وتقديم الإعانات المالية وحقوق التسويق الاستثنائية إلى الشركات الصيدلانية، وفي حالة الدول الفقيرة يُجَبَّد تنفيذ برامج المساعدة الدولية؛ يجري الآن تنفيذ مثل هذه البرامج¹⁵.

دليل القراءة الإضافية

GUID TO FUTURE READING

- Banks R E et al 2000 Proteomics: new perspectives, new biomedical opportunities. *Lancet* 356: 1749-1756
- Beeley N, Berger A 2000 A revolution in drug discovery: combinatorial chemistry still needs logic to drive science forward. *British Medical Journal* 321: 581-582
- Black J W 1986 Pharmacology: analysis and exploration. *British Medical Journal* 293: 252
- Crystal R G 1995 The gene as a drug. *Nature Medicine* 1: 15

¹⁴ تبلغ تكلفة علاج مريض بداء غوشيه المخزّن للدهون الشحمي Gaucher's liposome storage disease الوراثي والناذر (داء غوشيه هو شحام الغلو كوريل سيرا) بواسطة إسبريم مهندس وراثياً 145000 إلى 400000 دولار أمريكي سنوياً وفقاً لوكالة المرض. فمن ذا الذي يمكنه أو يمكنه الدفع؟ وتحدث مواقف كثيرة من هذا النوع.

¹⁵ يُصمى المسير الرسمي لحالة الدواء اليتيم في الولايات المتحدة الأمريكية (240 مليون نسمة) عندما يصيب المرض الوثيق الصلة بهذا الشأن أقل من 200.000 شخص؛ وفي اليابان (121 مليون نسمة) عندما يصيب المرض أقل من 50000 شخص.

Evaluation of drugs in man

تقييم الأدوية عند الإنسان

الملخص (يتابع)

الإضافية لمقارنة الأدوية medicines الجديدة مع تلك الموجودة، مطلوبة أيضاً. وتشكل هذه أسس مقارنات الفاعلية والمردود.

تتضمن الموضوعات ما يلي:

- للمداواة التجريبية.
- أخلاقيات البحوث.
- الإدخال للرشد للدواء الجديد.
- الحاجة إلى الإحصائيات.
- أنماط للتجارب: التصميم design، الحجم size.
- تحليل ميتا Meta - analysis.
- علم الأدوية للوبائي pharmacoepidemiology.

المداواة التجريبية

Experimental therapeutics

تتنامى مشكلة من ستختبر الأدوية عليهم كلما ازداد عدد الأدوية الكامنة إنتاجاً. ثمة مجموعتان رئيستان هما: المتطوعون الأصحاء والمرضى (إضافة للمرضى غير المتطوعين، نادراً). تساعد الدراسة على المتطوعين الأسوياء في تعيين المأمونية وقابلية التحمل والجرثبات الدوائية، ويضاف تعيين التأثير الديناميكي من أجل بعض الأدوية، ومثال ذلك، مضادات التخثر anticoagulants والعوامل المبتدئة. ولا يمكن استقصاء التأثير الديناميكي وكذلك الفاعلية العلاجية لمعظم الأدوية إلاً على المرضى، ومثال ذلك، أدوية الباركنسونية والأدوية المضادة للمكروبات. تُعدّ المجموعتان الرئيستان السابقتان من الأشخاص متكاملتين. ولا يمكن استثنائهما بطريقة تبادلية في تطوير الدواء. ويُعدّ إدخال العوامل الجديدة إلى أي من

يجب أن نكون جزيئين في بحثنا عن الحقيقة؛ وإذا لم نلجج في إيجادها، فوجب على الأقل أن نكون أقرب إليها من الحاضر (Galan AD130-200).

الملخص

يهتم هذا الفصل بالمعالجة الدوائية المرتكزة إلى البيئة. يجري إدخال أدوية جديدة بوساطة الدراسات الفارماكولوجية على أعداد زائدة من المتطوعين الأصحاء و/أو المرضى لاكتساب معلومات كافية لتبرير الدراسات العلاجية الرسمية. وغالباً ما يكون كل منها تجربة معشاة ذات شواهد rando-mized controlled trial حيث يجري طرح سؤال مؤطر بدقة ويُجاب عنه عبر معالجة مجموعات متكافئة من المرضى بطرق مختلفة.

تُعدّ موافقة المرضى للمستبيرة (عن علم وإطلاع). مفتاحاً لأخلاقيات مثل هذه الدراسات، وكذلك التصميم العلمي الناجع والمراجع بوساطة لجنة أخلاقيات البحوث research ethics committee المستقلة. وأما حسابات حدود الثقة confidence intervals والاعتدال الإحصائي statistical significance فهي العوامل التفسيرية الرئيسية لتحليل نتائج التجربة. وتراعى احتياجات الاعتدال السريري القوي من خلال حدود التجارب السريرية ذات الشواهد controlled clinical trials. ويفضل التعبير عن ذلك، لا بوضع الفروق بالنسبة المئوية فحسب، بل أيضاً بالفروق المطلق أو المُنْبَدَل reciprocal، وعدد المرضى للولجب معالجتهم للحصول على النتيجة المرغوبة. وقد تتضمن النتيجة كلاً من النجاعة efficacy والمأمونية safety.

إن دراسات التردد surveillance والتبليغ بالتقارير عن التفاعلات الضائرة للعقوى تُعَيِّن المشكلة السريرية للدواء ومن ثمّ تتحرى عن الأحداث الضائرة النادرة. وتُعدّ للتجارب

المجموعتين ذا مُشكلات أخلاقية وعلمية.

ينبغي للأطباء امتلاك الأساس المعرفي وتطبيق مبادئ
المداواة التجريبية نظراً لوجود أربعة أسباب رئيسية وهي:

1. ينبغي أن يستند الانتقاء الأمثل لجرعة الدواء الوعوية
الموجهة لمرضى نوعي على بحث سريري جيد. وبعد إعطاء
أي دواء جديد للمريض عمرياً في المداواة التجريبية.
2. يجري اكتشاف الأطباء شخصياً وعلى نحو متزايد.
3. يُعدّل البحث العلاجي الجيد الممارسة السريرية.
4. توفر مثل هذه الدراسة تمريناً في التفكير الأخلاقي
والمنطقي.

لا يمكن للأطباء ببساطة، القراءة بالتفصيل وتقييم ما
يفعهم من جميع الدراسات المنشورة (عادةً بالمئات) والنسي
تمد تؤثر على ممارستهم. لذا يتجهون إلى مقالات بحثية
متخصصة وملخصات¹ تتضمن تحليل ميثا كدليل، ومع هذا
يجب على القراء الاقتراب من تلك المقالات والملخصات
بأسلوب نقدي.

كثيراً ما يُتَّهم الطب الحديث بالتطبيق القاسي للعلم على
المشكلات البشرية وبإفخاص مرتبة الاهتمام الفردي على أفراد
المجموعة (المجتمع)². تتطلب الهيئات التنظيمية الرسمية تقييماً

¹ إن العديد من المقالات (توجد مجلات كاملة مكرسة للمراجعة) ذات جودة
ضعيفة، إنها فقط هرد التلغ عن آراء المؤلفين الأصليين بأسلوب غير نقدي.
ولكن ينبغي توفير المراجعة النقدية العالية الجودة. لهذا انطلقت مجلة عواثا
الطب المستند إلى آيئه Evidence Based medicine - في عام 1995.

² يعد دليل الباحثين في هذا الشأن واضحاً ويُصرَّح إعلان هلسكي (أديتيرا
Edinburg تنقيح عام 2000) بلصمعية طبية المالية Word Medical
Association بما يلي "... ينبغي أن تحور الأمور المتعلقة بالكنونة السلمية
للموضوع الإنساني على الأسبقية في اهتمامات العلم والمجتمع" ..
وُتُصرَّح أيضاً بالمقالة 7 من الميثاق الدولي للحقوق المدنية والسياسية لجمعية
للعمامة للأمم المتحدة المقرّر عام 1966 "لا يجوز إخضاع أي شخص
للتجريب الطبي أو العلمي دون موافقته المستنيرة. هذا يعني تأهيل
الأشخاص لمعرفة إجراءات إدخالهم في البحث والاعتقاد بعدم ضرر هذا
البحث. ولكن، يوجد أشخاص لا يُشغلون موافقة (من علم)، ومثال ذلك،
الشخص الحرف demented. تُذكر الآن الحاجة إلى إجراءات مثل هذه
الحالة، حيث يوجد بيان متفق عليه معاده أن هؤلاء المرضى وهذه الأمراض
هم أبنام المعالجة ما لم يجري البحوث.

علمياً للأدوية. ويحتاج مطوّرو الأدوية إرضاء المنظمين
الرسميين ويسعون أيضاً إلى إقناع المهن الطبية المتزيدة التعقيد
لوصف منتجناهم. ويُعدّ المرضى أيضاً بعيدين الآن أكثر عن
الدراية بمزايا أدويتهم ومحدودياتها بالمقارنة مع مثل ما اعتادوا
سابقاً. ولهذا الأسباب، يحيل التقييم العلمي للدواء كما هو
مرصوف هنا إلى الزيادة في الحجم وسيُحتمل الأطباء المُكتشفون
المسؤولية تجاه أخلاقيات ما يفعلونه، حتى ولو لم يؤدوا
دوراً شخصياً في تصميم الدراسة.

لدا سنوقّر مناقشة موجزة عن بعض المظاهر الأخلاقية
النوثيقة الصلة (ولاسيما التجارب المعشاة ذات الشواهد
(randomized controlled trial).

البحث³ الذي يكتنف البشر

RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS

يمكن القيام بالتمييز بين:

- **العلاجي Therapeutic**: الذي قد يمتلك تأثيراً علاجياً فعلياً
مما يتيح معلومات يمكن استعمالها لمساعدة الأشخاص
المشاركين كذلك،
- **اللاعلاجي Nontherapeutic**: الذي يتيح معلومات لا
يمكن استعمالها مباشرة على الأشخاص، ومثال ذلك،
المتطوعون الأصحاء دائماً، والمرضى كثيراً.

يُعدّ هذا عزلاً اصطناعياً إلى حد ما، لأن بعض التجارب
"العلاجية"، أي التي تكتنف استعمال أدوية فاعلة جديدة،
قد لا يكون لها منفعة علاجية لمشاركين غير تصميمها
والقصد منه. قد تستعمل، على سبيل المثال، دراسة مجال

³ يستمر تعريف البحث في جلب الصعوبات. يُشتق التمييز بين البحث
الطبيعي والممارسة الطبية المتكررة، من القصد أو النية. ففي الممارسة الطبية
يعد جوهر القصد إتباع المريض الإفرادي المستشير لطبيب السريري،
وليس لاكتساب المعرفة عن المنفعة العامة، لذا قد تشأ مثل هذه المعرفة على
نحو عارض من الخبرة السريرية المكتسبة. أما في البحث الطبي فيكون
القصد الأول هو تقديم المعرفة، وهكذا قد يتنعم المرضى على نحو عام، قد
يتنعم المريض الإفرادي مباشرة أو لا يتنعم Royal College of
Physicians of London 1996 Guidelines on the practice of
ethics committees in medical research involving human
subjects.

لا يجتذ بعض الناس كلمة "تجربة experiment" في ما يتعلق بالإنسان، معتقدين أن مجرد استعمالها يقتضي درجة من عدم الملازمة في ما يجري عمله. لذلك ينبغي أن يدرك الجميع المعنى الحقيقي للكلمة، والتأكيد أو الاستبدال بكلمة محاولة أو محاكمة أو تجربة trial، حيث تشتق منافع الأدوية الحديثة وعلى نحو كامل تقريباً من التجريب ولا يمكن فصل بعض الاختطار عن التقدم الطبي الضخم. ويستند الإجماع الأخلاقي عند جميع الأطباء في أنه ينبغي عليهم أثناء تأكيدهم على رغبتهم في مساعدة المرضى (المبدأ الأخلاقي من المنفعة) أن لا يسمحوا لأنفسهم أبداً بتعرض الفرد الذي ينشد مساعدتهم لأي مساوئ (المبدأ الأخلاقي لعدم - الإيذاء non maleficence) وليس "لعالم أو طبيب الحق في اختيار مريض المجتمع".⁷

من الطبيعي إجماع التجربة العلاجية فقط عندما لا يعرف الأطباء حقاً أيّ المعالجات أفضل، وعندما يجري تحضيرهم لسحب المرضى إفرادياً أو لإيقاف كامل التجربة عند اقتناعهم في أي وقت أن هذا لمصلحة المرضى فيجب أن يفعلوه.

عندما لا يعرف بدقة أن إحدى المعالجات أفضل من الأخرى، أي، عندما يوجد توازن⁸، لا يجري فقدان شيء في النظرية على الأقل غير المرضى المختارين عشوائياً المعارضين للمعالجات موضع الاختبار، إذ يهتم أي شخص بوجوب تنسي العلاجات الجيدة والتخفيف عن المعالجات السيئة قدر الإمكان. وبالطبع، يصعب كثيراً تبرير المعالجة الجيدة إذا كانت المعالجات الموجودة جيدة مقارنة مع كونها سيئة، ويحتمل أن تنامي هذه الصعوبة. وهذا يتطلب موازنة احتياجات مرضى المستقبل الذين قد ينتفعون من نتائج

جرّعي من دواء خافض لضغط الدم أربعة جرعات، يُتوقع كون إحداها منخفضة جداً وأخرى مرتفعة جداً، بغرض وصف شكل منحني الجرعة - الاستجابة ووضعها. وأكثر من ذلك، كثيراً ما تكون مثل هذه التجارب قصيرة جداً تجلب منفعة مُستدامة للمشاركين حتى إذا جرى انتقاء الجرعة الصحيحة.

قد يكون البحث تجريبياً أيضاً (ويكتنف تدخلات مزعجة نفسياً أو باضعة جسدياً) أو مجرد الملاحظة (كثيراً ما تدعى غير تدخلية noninterventional) (كما في ذلك الدراسات الوبائية epidemiology).

أخلاقيات البحث على البشر⁴

Ethics of research in human

يمتلك الناس الحق في الاختيار من أجل أنفسهم سواءً أشاركوا في البحث أم لا، أي، إن لديهم الحق في التقدير الذاتي (المبدأ الأخلاقي في الاستقلالية autonomy). وينبغي أن يعطى للناس أي معلومات ضرورية للقيام بالاختيار والموافقة المستنيرة والحق في الانسحاب في أي مرحلة.

يبدو مسألة الموافقة⁵ (المستنيرة) صعبة في مفاوضات أخلاقيات البحث الذي يكتنف البشر، وهي الشأن الرئيسي للجان أخلاقيات البحوث Research Ethic Committees التي تهتم الآن بأمثولات "norm" البحث الطبي.

⁴ أنظر الدلائل الأخلاقية الدولية للبحوث الكيميائية البيولوجية التي تكشف البشر من أجل تفاصيل الممارسة المكثفة؛ التي قام بإعدادها مجلس المنظمات الدولية للعلوم الطبية Council for International Organization of Medical Science (CIOMS) الصحة العالمية (WHO): جيف، (1993)، مع التنقيحات. (تتاح مشورات WHO في جميع الدول الأعضاء في الأمم المتحدة UN)، أنظر أيضاً دليل الممارسة السريرية الجيدة. دلوغر، دليل الإرشادي من الموائمة الثلاثي الأجرء Harmonisation Tripartite Guideline. واللجنة الأوروبية للمنتجات الدوائية المسجلة الملكية EU Committee on Proprietary Medicine Products (CPMP/ICH135/95). وأيضاً: Smith 1999 Ethics in Medical research A Handbook; of Good Practice. Cambridge University Press Cambridge.

⁵ تنص إجراءات الموافقة المستنيرة مثل المعلومات حول احتمالات الخطر أكبر في البحث العلاجي مقارنة مع ما تبدو عليه هذه الإجراءات في الممارسة الطبية.

⁶ معجم أكسفورد الإنكليزي Oxford English Dictionary.

⁷ Kety S, Quoted by Beeher HK 1959 Journal of the American Medical Association 169: 461

⁸ يوجد جدل حول هذا الموقف وبأن ذلك لا يعصي الرضى الذين يجري إدخالهم في دراسة البحث. حتى عندما تتطلب حالة ما وجود توازن دقيق، فمن يسمح هذا الاعتقاد (سلامة) بتقرير طلب الموافقة المستنيرة؛ وعادةً ما يمتلك الأطباء آراءً قد تكون مثيرة للمرضى إذا ما جرى خبرهم بها، التي قد لا تكون كذلك.

الدراسة مقابل المرضى الذين يؤدون دوراً فعلياً ويتناول بعضهم العلاج الجديد (وربما الأقل فعالية)، أي المبدأ الأخلاقي في العدالة⁹.

أخلاقيات التجارب المُضَيَّاة ذات الشواهد، والتجارب للفُحُل

ذات الشواهد

The ethics of the randomized and placebo controlled trial

إنَّ التاريخ، بما في ذلك التاريخ الحديث، مفعَّم بالأمثلة حتى عن أفضل الأطباء المعنيين بالخطأ حول نجاعة وأهمية العلاجات (الجديدة)، ومن الممكن، بل ينبغي أن يكون هذا الموقف قد جرى علاجه بالاستعمال الأخلاقي للعلم. وقد جرى تلخيص ذلك في هذا التقرير¹⁰.

قد بدأ تحليل المشكلات الأخلاقية للتجارب السريرية بالسؤال المؤلف والطويل لفسحة الأخلاقيات. ما طبيعة اليقين المطلوبة ودرجته من أجل القرار الأخلاقي؟ وعلى نحو أدق، هل يوجد فارق أخلاقي وثيق الصلة بين استعمال الطرق الإحصائية واستعمال طرق أخرى في المعرفة، مثل الخبرة والإحساس العام والتخمين وغير ذلك؟ وعندما يتحمَّ اتخاذ قرارات غير أكيدة، فهل توجد أخلاقيات أكثر أو أقل للاختيار والقبول بوساطة الطرق الإحصائية لتعريف "اليقين" بالمقارنة مع ما يستدلُّ عليه بوساطة الحس الباطني لشخص ما أو بخبرته المدهشة؟ يجري طرح هذه الأسئلة مع التأكيد على اختامية الأخلاقية لاستنتاج التجربة السريرية عندما تظهر "نزعة"، ويمكن أن يتألف اختيار الأساليب الإحصائية في كثير من الأحوال من أسلوب أخلاقي مقبول لمشكلة اتخاذ القرار غير المؤكَّد.

⁹ إنَّ ورود الدواء الفعال القوي في حالة المرض المسبب للعجز disabling المعقَّد للعلاج الناجح، يؤجِّج مشاعر جميع المعين على نحو لا تقاوم في ما يتعلق بالإمداد المحدود للتحليل هذه الدراسة وحصل هذا الموقف من أجل الدراسة الأولى على الانتروميرون البينا interferon beat في الصلِّ المتعدِّد multiple sclerosis. يسعى المصنعون لإكمال ترتيبهم المشرقة بالحاح عشوائياً من أجل المصنوع (ذوي التشخيص المُجَار) للدخول في التجربة ذات الشواهد والعمل المختارة عشوائياً يعصب بعض المرضى (وفاؤوا هذا في التفرير) عندما يسركون أنهم جرى تخصيصهم بالدواء الفُحُل (British Medical Journal 1993, 307: 958; placebo Lancet 1993, 343: 169) وليس واضحاً كيف يمكن جعل الموقف أكثر محاذاً.

¹⁰ European Journal of Clinical Pharma 1980, 18. 129

يطرح استعمال الفُحُل (أو الدمية dummy) مسائل أخلاقية وعلمية. إذ تُمَّ حالات قطع واضحة عندما يكون استعمالها غير مقبول أخلاقياً ولا لزوم له علمياً، ومثال ذلك، التجارب الدوائية في الصرع epilepsy والتدرن tuberculosis، إذ تتضمن المجموعات الشاهدة مرضى يستعملون أفضل العلاجات المتاحة. فمن غير الضروري أن يتطلب استعمال الفُحُل حرمان المرضى من المعالجة الفعالة (عندما تكون كذلك). إذ يمكن إضافة الدواء الجديد والفُحُل مقابل أرضية المعالجة المحززة، ومثال ذلك فشل القلب. وهذا ما يُدعى "الإضافة على" التصميم.

تعد قوة التجربة العلاجية الفارماكولوجية الحاملة (الفُحُل)

مضيئة في الحواش التالية:

• تميز التأثيرات الديناميكية الدوائية للدواء عن التأثيرات النفسية لفعل الدواء والأحوال المحيطة به، ومثال ذلك، الاهتمام الرائد من الطبيب، والزيارات الكثيرة المتكررة، وقد يكون لهذه الأخيرة أثر الفُحُل. وهي شائعة في التجارب الدوائية المضادة للاكتئاب، والمضادة للسمنة antiobesity الخافضة لضغط الدم.

• تميز تأثيرات الأدوية عن تموجات المرض الحادثة مع الزمن وغيرها من العوامل الخارجية التي تتيح معالجة فعالة أو بالعكس، ويجري الإبقاء على ذلك أخلاقياً. ويُدعى هذا أيضاً "حساسية المقايسة" في التجربة.

• تجنب الاستنتاجات الخاطئة. إنَّ استعمال الأدوية الفُحُل ذو قيمة في المرحلة I من دراسات الأدوية الجديدة على المتطوعين الأصحاء للمشاهدة في تحديد ما إذا كانت الأحداث الضائرة بالحد الأدنى وإن تكررت وهل تتعلق بالدواء أم لا. وتفيد الأدوية الفُحُل أيضاً في التمييز بين الاستنتاجات الحقيقية والتخيلية في تجارب قصيرة الأمد مع أدوية مسكِّنة جديدة.

ولما كان اللجوء إلى العلاجات الفُحُل يطرح مشكلات أخلاقية، فغالباً ما يُعدَّ مفضلاً في الاستعمال المستمر للعلاجات ذات النجاعة أو المأمونية غير المثبتة. ويمكن التغلب على المعصلة الأخلاقية للأشخاص الذين يعانون بسبب تناولهم

الموافقة على هذا البحث. (انظر Lewis et al. 2002 p.71).

إصابة الأشخاص موضع البحث

Injury to research subjects

يُثار ويُنَاقَش السؤال عن التعويض من أجل الإصابة الحادثة (الفيزيائية) بسبب الاشتراك في البحث. وببساطة، ثمة فروق جوهرية بين موقف المتطوعين الأصحاء (سواءً دُفع لهم أم لا) وبين موقف المرضى الذين قد ينتفعون، في بعض الحالات، من يجري إعدادهم للقول على الرغم من احتمال تعرُّضهم لمخاطر جمة بالخط. ولا يوجد جواب بسيط. ولكن ينبغي مواجهة هذا الموضوع دائماً في كل بحث يحمل اختطاراً، ويتضمن ذلك اختطار المعالجة الفعالة المعروفة والتي تستحق بدل العناية

تبين دلائل مجلس المنظمات الدولية للعلوم الطبية بالتعاون مع منظمة الصحة العالمية CIOMS/WHO ما يلي:

يُحوَّل الأشخاص موضع البحث الذين يعانون من إصابة فيزيائية كنتيجة لمشاركتهم للمساعدة المالية أو غيرها بحيث يجري تعويضهم على نحو عادل من أجل العلة أو العجز المؤقت أو الدائم. وفي حال وفاتهم يُحوَّل ذرورهم بالتعويض المادي. وقد لا يجري التنازل عن حق التعويض أو إرجاؤه.

لذا ينبغي إخبار الأشخاص موضع البحث عند إعطائهم موافقتهم المستنيرة (عن علم) في المشاركة إذا ما وجدت نصوص للتعويض في حال الإصابة الفيزيائية والأحوال التي يجري بها تسليم ذلك التعويض لهم أو لذريهم.

الدفع للأشخاص في التجارب السريرية

Payment of subjects in clinical trials

يجري الدفع للمتطوعين الأصحاء لكي يؤدوا دوراً في التجربة السريرية. ويسعى تعويضهم عن عدم الارتياح والملازمة inconvenience وهذا منطقي إذ لن ينتفعوا من تناول المعالجة وثمة حط دقيق فاصل بين هذا وبين المرفر المالية ولكن من غير المحتمل أن تجري الآن سوى قلة ضئيلة من الدراسات على المتطوعين الأصحاء من دون اتفاق مسبق "على أحور هذه الخدمة وشروطها". والأهم من هذا كله أن تُعدَّ المبالغ المكتنفة متناسبة مع الاستقصاءات الباضعة ومع طول فترة الدراسات. وينبغي التصريح عن الأموال وعن موافقة لجنة الأخلاقيات.

الغفل (أو الدواء غير الفعال) عبر تصميم تجارب سريرية تتيح آليات للسماح لهم بإجراء سحبهم ("هروبهم") عند الوصول إلى معايير معروفة، ومثال ذلك، المستويات العالية لضغط الدم التي تمثل فشلاً للمعالجة.

ينبغي على المحققين investigators الذين يفترضون استعمال الغفل أو يحتفظون بالمعالجة الفعالة أن يبرِّروا قصدتهم الخاص. وتكون المتغيرات التي يجب مراعاتها ما يلي:

- وخامة المرض.
- فعالية المعالجة المعيارية.
- إذا ما كانت غاية الدواء الجديد الخاص للاختبار إعطاء تفريح أعراض symptomatic relief فحسب، أم يمتلك قوة الرقاية أو يُبطئ الحدوث المتعذر العكس irreversible، ومثال ذلك السكتة stroke أو احتشاء العضلة القلبية myocardial infarction
- طول المعالجة.

• العرض من التجربة (التكاثر، الأسبقية أو عدم النقص).

وهكذا قد يعدّ أخلاقياً تماماً مقارنة مسكن جديد مقابل الغفل لمدة أسبوعين في معالجة الفصال العظمي osteoarthritis للورك hip (في غياب المسكنات المتاحة). ولن يكون أخلاقياً استعمال الغفل وحيداً كمقارن في تجربة مدتها 6 أشهر لدواء جديد في التهاب المفاصل الروماتيزمي الفعال، حتى مع غياب التسكين analgesia.

يعتمد الاستعمال الدقيق للغفل على تصميم الدراسة أي سواء أكان ذلك تعبيرياً crossover، عندما يتناول جميع المرضى الغفل placebo عند بعض النقاط من التجربة، أم أكان بتصميم المجموعة الموازية parallel group، عندما يتلقى الغفل أحد الأتارب cohort فقط وعموماً يسهل على المرضى إدراك مفهوم التمييز بين الآثار المتخيلة من العلاج وتلك التي سببها الفعل المباشر على الجسم. وبشرط أن يجري توفير الأشخاص موضع البحث على نحو ملائم وأن يعطوا الموافقة بحرية، وأن لا يكونوا موضعاً للمحادثة في أي اتجاه أخلاقي؛ لكن يُعدّ المريض الذي يعطى الدواء الغفل مخدوعاً في غياب الموافقة وسترفض لجان أخلاقيات البحوث على نحو محقّ

أيضاً: "ومن الممكن ضياع وقت كبير جداً في الدراسات على الحيوان قبل اختبار الدواء في الإنسان"¹¹.

ومن وجهة النظر التجارية، يمكن أن يكون الاستثمار في تطوير دواء جديد من رتبة 200 مليون جنيهًا إسترلينيًا ولكنه يُعد أقل بصورة أساسية من أجل إدخال دواء "ومن أجنبي أيضاً" متطور سابقاً وقابل للربح في السوق.

مراحل التطوير السريري

PHASES OF CLINICAL DEVELOPMENT

تتقدم التجارب البشرية بأسلوب الفطرة السليمة وتُقسَّم اعتيادياً إلى أربع مراحل. هذه المراحل هي تقسيمات الملائمة convenience لما يُعدُّ عملية متوسّعة باستمرار. وتبدأ بعدد صغير من الأشخاص (أشخاص أصحاء ومرضى متطوعين) يُراقبون عن كثب في مواقع مختبرية وتجري من خلال مئات من المرضى، وإلى الآلاف قبل أن تجري الموافقة على الدواء drug لكي يكون دواءً medicine من قبل سلطة وطنية أو دولية. ومن ثم يُرخصُ للوصف العام (يعتقد أن هذا لا يعسى نهاية التقييم). إذ قد يمكن التحلّي عن العملية عند أي مرحلة بسبب ما، بما في ذلك قابلية التحمل أو المأمونية القليلتين والنجاحة غير الكافية والضغط التجاري.

• المرحلة 1. الفارماكولوجيا البشرية (20 - 50 شخصاً)

- متطوعون أصحاء أو مرضى متطوعون، وفقاً لصف الدواء ومأمونيته.

- الحرائك الدوائية (الامتصاص، التوزع، الاستقلاب، الإطراح).

الدinamikiات الدوائية (التأثيرات السيلوجية) من حيث قابلية التطبيق practicable، وقابلية التحمل tolerability والمأمونية، والنجاحة efficacy.

• المرحلة 2. الاستقصاء العلاجي Therapeutic exploration

(300 50).

- المرضى.

- الحرائك الدوائية وبمجال الجرعة الديناميكية الدوائية، في

قد لا يدفع للمرضى مقابل قيامهم بدور في التجارب السريرية، مع أن الدفع المباشر من الجيب كثيراً ما يحصل. ثمة ترليل بدهي للتعقّد من الأطباء في الدفع للمرضى (مقارنةً مع المتطوعين الأصحاء)، لأنهم يشعرون بتهمة في التحفيز أو الإقناع ويمكن تسويتها معهم، ولأنهم يلفظون أيّ شعور بأخذ مزية من شكل العلاقة بين الطبيب والمريض آمين أن تكون الأدوية الخاضعة للاختبار ماهرة للفرد. وهذا ليس بالموقف المريح بكل ما في الكلمة من معنى.

الإدخال الرشيد للدواء الجديد عند الإنسان

Rational introduction of a new drug to man

عندما تتكهّن الدراسات على الحيوانات بإمكانية كون الجريء الجديد دواءً نافعاً، أي فعالاً ومأموناً في ما يتعلق بمنافعه، يكون الوقت قد حان لوضعه في الاختبار على الإنسان.

نكرس حيزاً أساسياً للتقييم السريري للأدوية لأن الأطباء بحاجة لأن يكونوا قادرين على نقرس تقارير الدراسات العلاجية لكي يقرروا ما إذا يعول عليها وتستحق التأثير على وصفهم للدواء.

وأكثر من ذلك، يجري اكتشاف معظم الأطباء في التجارب السريرية عند تقديم الرعاية لمرضاهم والحاجة لفهم مبادئ تطوير الدواء.

عندما يُقدّم الكيان الكيميائي الجديد إمكانية عمل شيء لم يحصل من قبل، أو عمل شيء مألوف بطريقة مختلفة أو أفضل، يُمكن أن يُرى كموضع اختبار عنسي. ولكن عندما يكون كرقم جديد في صنف مألوف من الأدوية، فقد يكون من يصعب كثيراً تجرّي هذه المزية الكامنة.

لا تزال هذه الأدوية 'وأنا أيضاً' موضعاً غنياً على الأغلب للاختبار. ويُعدّ التكهن من الدراسات على الحيوانات متواضعاً ولكن له مزية سريرية معقدة، وغير أكيدة على نحو خاص، ولذلك عندما يبدو الدواء الجديد فعالاً ومأموناً على نحو معقول في الحيوانات فسيكون اختباراه عند الإنسان معقولاً

• دراسات الحرائك الدوائية (وعندما يمتلك مصنعون آخرون منتجات مشابهة) المكافئ البيولوجي *bioequivalence* (التوافر البيولوجي المكافئ *equal bioavailability*) مع المنتجات البديلة.

• التجارب العلاجية (مدونة بالتفصيل) التي تُجسّد مأمونية الدواء ونجاعته ضمن الشروط المشابهة للاستعمال، كأن، يتطلب الدواء من أجل الاستعمال الطويل الأمد في الحالة الشائعة 1000 مريض على الأقل إجمالاً (ويُفضّل أكثر)، بالاعتماد على الصنف العلاجي، ويُعدّ 100 منهم على الأقل لعلاجهم باستمرار حوالي عام واحد.

• المجموعات الخاصة. إذا كان الدواء سيستخدم عند المسنين *elderly* مثلاً، فإنه يجب دراسة الأشخاص المسنين عندما توحّد أسباب التفكير أنهم قد يتفاعلون أو يتناولون الدواء على نحو مختلف. وينطبق الشيء نفسه على الأطفال وعلى النساء الحوامل (اللاتي يمثلن مشكلة خاصة) واللاتي قد يُستبعدن من استعمالات الدواء المرخص ما لم تتم دراستهن، لذا فهي بذلك "أيتام" الصحة. وقد نحتاج إلى دراسات على المصابين بمرض يؤثر على استقلاب الدواء وإزالته *elimination*، مثل المصابين باعتلال وظائف الكبد أو الكلية.

• تتطلب منتجات توليفة الجرعة الثابتة *Fixed - dose combination* تريباً واضحاً لكلّ مكون.

• يجب اتخاذ دراسات التأثير *interaction* مع الأدوية الأخرى في الوقت نفسه. إذ لا يمكن ببساطة تقييم جميع التوليفات المحتملة؛ ويوضع الاحتيار الدكي استناداً إلى معرفة الديناميكيات الدوائية *pharmacodynamics* والحرائك الدوائية.

• ينبغي أن يتضمن طلب الترخيص للاستعمال العام (طلب التسويق) مسودة تلخص مميّات المنتج¹⁴ للوصافين. ويجب التأكيد على ورقة معلومات المريض. إذ ينبغي أن تتضمن هذه الوريقات شكل المنتج (مثال، قرص *tablet*، كبسولة،

الدراسات ذات الشاهد التي تخرص على النجاعة والمأمونية¹²، والتي قد تكشف المقارنة مع الغفل *placebo*.

• المرحلة 3. الإثبات العلاجي *Therapeutic confirmation* (التجارب المعشاة ذات الشواهد؛ -250 - +1000).

- المرضى.

- النجاعة وفق مقياس مادي؛ والمأمونية؛ والمقارنة مع الأدوية الموحدة.

• المرحلة 4. الاستعمال العلاجي (دراسات بعد الترخيص) (2000 10000+)

- الترسّد *Surveillance* من أجل المأمونية. والنجاعة: تجارب علاجية رسمية أخرى، ولاسيما المقاربات مع الأدوية الأخرى، ودراسات التسويق ودراسات اقتصاديات الأدوية.

الدلائل الإرشادية التنظيمية الرسمية والمتطلبات¹³

OFFICIAL REGULATORY GUIDELINES AND REQUIREMENTS

تتضمن هذه الدلائل الإرشادية والمتطلبات عادةً، من أجل الدراسات على الإنسان (أنظر أيضاً الفصل 5):

¹² حصلت أحداث صائرة معتلة إلى وخيمة عند حوالي 05% من الأشخاص الأصحاء Orme M et al 1989 British Journal of Clinical Pharmacology 27: 125; Sibille M et al 1992 European Journal of Clinical Pharmacology 42: 393

¹³ يجري من ان لآخر إطلاق دلائل إرشادية لإدارة مجال من التجارب السريرية وتحليلها في ذات علاجية مختلفة عبر لجنة المنتجات الدوائية المستقلة للملكة Committee on Proprietary Medicinal Products (CPMP) التابعة للهيئة الأوروبية. تطلق هذه الدلائل الإرشادية على تطوير الدواء في الاتحاد الأوروبي. وتُصدر السلطات التنظيمية الأخرى دليلاً إرشادياً، ومثال ذلك، إدارة الأدوية والأدوية (FDA) في الولايات الأمريكية، وMHW في اليابان. ثمة نجاح لا بأس به في تنسيق الدلائل الإرشادية عبر العالم من خلال المؤتمرات الدولية حول المُركّبة International Conferences on Harmonisation (ICH). أما مصادر الدلائل الإرشادية CPMP فهي. Info@mca.gsi.gov vk أو مكتب المنشورات الأوروبية المباشرة، وكالة مراقبة الأدوية، روما-Euro Direct Publica-tion Officer, Medicines Control Agency, Room 10-238, Market. Towers, 1 Nine Elms. Lane, Vauxhall, London SW85 NQ

¹⁴ تحتاج الأدوية إلى كتيّات إرشادية مثل الطباقي *appliance* المنزلية تماماً.

ثمّة صنفان من نقطة النهاية endpoint أو النتيجة outcome في الاستقصاء العلاجي

- التأثير العلاجي نفسه، ومثال ذلك، النوم، واستئصال العدوى infection.
- التأثير البديل surrogate، تأثير قصير الأمد يمكن ربطه على نحو موثوق مع المنفعة العلاجية الطويلة الأمد، ومثال ذلك، شحوم الدم أو الغلوكوز أو ضغط الدم.

قد تكون نقطة هامة endpoint البديل surrogate أيضاً متشابطة parameter حرائكية، إذا كانت تدلّ على أثر علاجي، ومثال ذلك، تركيز البلازما من دواء مضاد للصرع anti-epilepsy.

يفترض استعمال التأثيرات البديلة مسبقاً أن تكون عملية المرض مفهومة تماماً، ويجري استعمالها (عندما يمكن تبريرها) في أمراض يمكن قياس التأثير العلاجي الصحيح لها فقط عبر دراسة أعداد كبيرة من المرضى على مدى سنوات. وفي الحقيقة دائماً ما تكون دراسات النتيجة الطويلة الأمد هذه مفضّلة ولكن قد تكون غير عملية على الأراضيات التنظيمية والمالية وفي أحيان كثيرة الأخلاقية قبل إطلاق الأدوية الجديدة إلى الوصف العام. ونحتاج في مثل هذه الجوانب إلى تقنيات إشراف رفيعة المستوى من أجل النجاح والمأمونية ضمن شروط الاستعمال الاعتيادي (لاحقاً) لإنجاز التجارب العلاجية الرسمية الضرورية الأصغر والأقصر المستعمدة للتأثيرات البديلة.

تعد نقاط النهاية البديلة ذات قيمة خاصة في التطوير المبكر للدواء عند انتقاء الأدوية المرشحة من مجال من العوامل agents. ولكن يمكن لتشدّد المتحمس جداً في استعمال نقاط النهاية البديلة أن يؤدي إلى أخطاء كبيرة في صنع القرار.

التقييم العلاجي Therapeutic evaluation

تنقسم غايات التقييم العلاجي على ثلاثة أجزاء:

- تقييم النجاح والمأمونية والحدوة للأدوية الجديدة بغية تلبية الحاجات السريرية غير الملائمة.
- توسيع الاستطباعات ودواعي استعمال الأدوية المعاصرة (أو

الإطلاق - المديد sustained - release، سائل liquid)، واستعماله، وتقدير الجرعة dosage (بالغون، أطلال، مسنون عندما يكون ملائماً)، موانع الاستعمال contraindication (توصية قوية)، التحذيرات warnings والاحتياطات precautions (أقل قوة)، التأثيرات الجانبية adverse reactions/ side effects/ التفاعلات الضائرة الجرعة المفرطة overdose وطريقة معالجتها.

يسعى المنهج الدراسي الناشئ لعلم الوراثة الدوائي pharmacogenomics لاستعراف المرضى الذين يستجيبون على نحو نافع أو ضائر للدواء الجديد بتعريفه لشواكل profiles عينية محدّدة. وقد تتطوّر نُظُم تخريج dosing فردية نتيجة لذلك. يستهلك هذا التصميم (التصنيع) للأدوية في سبيل الأفراد موارد هائلة من قِبَل مطوّري الدواء.

الاستقصاءات العلاجية

THERAPEUTIC INVESTIGATION

ثمة ثلاثة أسئلة رئيسية لا بدّ من الإجابة عليها أثناء تطوير الدواء:

- هل يعمل الدواء؟
- هل هو مأمون؟
- ما هي الجرعة؟

مع بعض الاستثناءات، ليس من السهل الإجابة بدقة عن أي من هذه الأسئلة ضمن حدود برنامج التجارب السريرية ما قبل التسجيل. يجب أن تُوازَن الفعالية والمأمونية مقابل بعضهما. وما قد يصنّف على أنه 'مأمون' كدواء جديد في علم الأورام من أجل سرطان الرئة المتقدّم قد لا يكون مُصنّفاً كذلك عند معالجة آكزيما eczema الطفولة. يُعدّ استعمال مصطلح "الجرعة"، دون إيضاح، غير منطقي عند تطبيق الجرعة المفردة على جميع المرضى. ولا يمكن التوقع من الشركات الصيدلانية أن تُنتج منظومة من الجرعات المختلفة لكل دواء، لكن من الحكمة استعمال أدسى جرعة فعالة تُنتج التأثير المرغوب. وتتطلب بعض الأدوية المعايرة titration، وتمكّن الأخرى هامشاً مأموناً عريضاً بحيث يمكن لجرعة واحدة "مرتفعة" أن تعطي الفعالية المطلوبة مع مأمونية مقبولة.

الجدول 1.4: عملية التقييم العلاجي.				
بعد التسجيل		قبل التسجيل		
المرجعية التنظيمية	الشركة الصيدلانية	المرجعية الصيدلانية	الشركة الصيدلانية	
إضافة الاستطبانات (المحتلة عن	ترويج بشر الدواء في	سبب السلطة التنظيمية في	اتقاء المرشح الأفضل	الغرض من التقييم
الترخيص) وإضافة معلومات الأمانة	السوق	الحاجة والأمانة والجودة	لأجل التطوير والتسجيل	العلاجي
المُسْتَبَطة				

ويحافظ عليه عند الفشل في إكمال المعالجة أو حتى الفشل في البدء بها، المراد هو معرفة النتيجة لدى جميع المرضى المصنفين على أنهم مناسبين للمعالجة، وليس لدى من يكملون على نحو ناجح¹⁶ فحسب. قد لا يُنجر الدواء عمله جيداً ضمن الشروط الحياتية أو الطبيعية الواقعية، ومثال ذلك، قد تجعل التأثيرات الضائرة الصغرى المريض غير مُمْتَلِ الآن، وهذا ما أمكن تلافيه سابقاً بوساطة الإشراف والحماسة في التجارب الباكرة. وكثيراً ما تدعى هذه الدراسات الطبيعية بالتجارب "الواقعية pragmatic".

وتعتمد الطرق المستعملة في اختبار القيمة العلاجية على مرحلة التطوير، وعلى من يستخرج الدراسة (الشركة الصيدلانية، أو الهيئة الأكاديمية أو الخدمات الصحية بتوصية السلطة التنظيمية)، وعلى نقطة النهاية الأولية primary endpoint أو النتيجة (المُخرَج) outcome من التجربة.

وتتضمن الطرق ما يلي:

- التجارب العلاجية الرسمية.
- التجارب المكافئة وغير المنقوصة.
- طرق تُرصد الأمانة.

تُقام التجارب العلاجية الأولية أثناء المرحلتين 3,2 من التطوير قبل التسجيل وأثناء مرحلة بعد التسجيل لاختبار الدواء في الاستطبانات الحياتية. إن العاية من التجارب المكافئة إظهار المكافئ العلاجي لعلاجين اثنين، عادةً الدواء الجديد الخاضع للتطوير ودواء آخر موجود يستخدم كمُقَارِن

الأدوية الجنيسة¹⁵ generic) في المصطلحات السريرية والتسويقية.

- حماية الصحة العامة على مدى إعطاء الدواء.

يمكن تقسيم عملية التقييم العلاجي إلى ما قبل التسجيل وما بعد التسجيل (الجدول 1.4) ويجري عرض غايات هذه العملية لاحقاً.

عندما يكتمل تطوير دواء جديد تُنتشر أولى التجارب العلاجية لإيجاد أفضل ما يمكن عمله (وما يبدو عليه) ضمن الشروط المثالية لإظهار النجاعة، ومثال ذلك المرض غير المصحوب بمضاعفات uncomplicated دي الوخامة الخفيفة إلى المعتدلة لدى المرضى الذين لا يتناولون أدوية أخرى، مع الإعطاء المراقب بحرص بوساطة أطباء مختصين. ويقع الاهتمام على نحو خاص على المرضى الذين يكملون نظاماً علاجياً كاملاً. فلا يوجد مكان لانبثاق برنامج ناظر الثمن عندما يكون الدواء غير فعال. وكثيراً ما تُدعى مثل هذه الدراسات بالتجارب التعليلية أو التفسيرية explanatory trials حيث تحاول "شرح" طريقة عمل الدواء (أو فشله في العمل) ضمن الشروط المثالية.

عندما يكون الدواء مفيداً في هذه التجارب تتحه الرغبة بعد ذلك إلى إيجاد الوصول القريب من المثالي ضمن عشرات الممارسة الطبية الروتينية ومشقاتها، مع المرضى من جميع الأعمار وفي جميع مراحل المرض ومع المضاعفات complications وتناول الأدوية الأخرى وعدم الإشراف السببي. يستمر الاهتمام بجميع المرضى من لحظة إدخالهم في التجربة

¹⁶ إن المعلومات من المتين (فعالية الاستعمال use effectiveness وفعالية الصريفه method effectiveness) قيّمة. Sheiner LB et al. 1995. Intention – to – treat analysis and the goals of clinical trials. Clinical Pharmacology and Therapeutics 57: 1.

¹⁵ الدواء الذي انتهت صلاحية براءة اختراعه الأصلية بحيث يمكن لأي كان تسويقه بالتنافس مع المخرع. على كل حال، يأتي المصطلح "جنس" ليعبّر مرادفاً للاسم غير المسجل الملكية أو المُصنّف عليه (أنظر الفصل 6).

مفاهيم ومصطلحات CONCEPTS AND TERMS

فرضية عدم وجود فرق Hypothesis of no difference

عندما يشتبه أن المعالجة A قد تتفوق على المعالجة B ومن أجل التماس الحقيقة، فمن الملائم البداية من افتراض أن المعالجين فعالان بدرجة متعادلة - "فرضية عدم وجود فرق" (فرضية البطلان *null hypothesis*). وبعد معالجة مجموعتين من المرضى لفترة طويلة وإذا حدث التحسن أكثر بمعالجة واحدة بالمقارنة مع الأخرى، فلا بد عند ذلك من تقرير ما إذا كان هذا الفرق ناجماً عن تفوق حقيقي لمعالجة على غيرها. وللقيام بهذا القرار نحتاج إلى إدراك مفهومين رئيسيين هما: الاعتداد الإحصائي *statistical significance* وفواصل الثقة *confidence intervals*

يُعبّر اختبار الاعتداد الإحصائي¹⁹ *A statistical significance test* (ومثال ذلك، اختبار ستودنت *Student's t test*، واختبار خي مربع *Chi - Square test*) عن أسلوب حدوث الفرق المشاهد بسبب الصدفة *chance* (تأثيرات عشوائية) عندما لا يوجد فرق حقيقي بين المعالجات. إذ يُظهر اختبار الاعتداد الإحصائي حدوث الفرق المشاهد خمس مرات عند إعادة التجربة 100 مرة، وعادةً ما يؤخذ هذا كدليل كافٍ على أن فرضية البطلان لا تميل إلى الصحة. لهذا يكون الاستنتاج بوجود فرق حقيقي (على نحو محتمل *probably*) بين المعالجات، ويجري التعبير عن مستوى الاحتمالية عامةً في التجارب السريرية كما يلي: "كان الفرق معتدلاً إحصائياً"، أو معتدلاً عند مستوى 5% "أو عند $P = 0.05$ " ($P =$ الاحتمال استناداً إلى الصدفة وحدها). ويعني الاعتداد الإحصائي ببساطة أن النتيجة لا تميل إلى الحدوث ما لم نجد فرقاً علاجياً غير زائف، أي ثمة احتمال بوجود فرق.

عندما يبين التحليل حدوث الفرق المشاهد، أو الأكبر، مرة واحدة فقط عند إعادة التجربة 100 مرة، يقال عن النتائج بأنها "معتدلة إحصائياً بدرجة مرتفعة"، أو "معتدلة عند مستوى

فعال معياري. ويمكن استخراج التجارب المكافئة قبل التسجيل أو بعده من أجل الاستطباق العلاجي الأولي للدواء الجديد تستعمل طرق ترصد المأمونية *Safety surveillance methods* مبادئ علم الأدوية الوائي - *pharmacoeptide-miology* وتُعنى على نحو رئيسي بتقييم الأحداث الضائرة ولاسيما النادرة منها التي قد لا تتحرّرها التجارب العلاجية الرسمية.

الحاجة إلى الإحصائيات Need for statistics

لابد من استعمال الأرقام بهدف المعرفة الصحيحة وتقييم ما إذا كان المرضى المعالجون وفق طريقة ما؛ قد استعادوا أكثر من المرضى المعالجين وفق طريقة أخرى. يمكن تعريف علم الإحصاء بأنه "كثلة من الطرق للقيام بالقرارات الحكيمة في مواجهة عدم التأكد"¹⁷. وتعد هذه الطرق وسائل ذات قيمة عظيمة في تعزيز المعالجة الناجعة عند استعمالها الملائم. ولقد رأى Francis Galton ذلك بوضوح منذ أكثر من 100 عام.

على الرغم من إطباعاتنا العامة عن الوزن العظيم جداً الذي يجري إلصاقه بالحيرة الرائعة نَحْزُرُ أنفسنا تجاه هذا، ويتوخى رجل العلم الحرص لكي ترتكر استنتاجاته على الأرقام الفعلية. يعدّ العقل الشرقي... أكثر الأدوات نقصاً في إطلاق الأفكار العامة.. ولا يمكن الوثوق بالانطباعات العامة أنداً. ولسوء الحظ، تتحوّل هذه الانطباعات إلى أحكام ثابتة في الحياة حين تدوم فترة طويلة، وتُفترض على أنها حق وصمي *pres-criptive* لا يجوز السؤال عنها. ولذا، فإن من لا يجري تعويدهم على التحقق الأصيل، يصمرون البعضاء والرعب من الإحصائيات. ولا يمكنهم تحمّل فكرة إثبات إطباعاتهم المقدّسة إشاراتاً واهياً. بينما يُعدّ انتصاراً لرجال العلم للتسامي عن مثل هذه المعتقدات الخرافية ولانتكار الاختبارات التي يمكن بواسطتها تأكيد قيمة المعتقدات، وليشعر رجال العلم على محو كفاف أهم أسياهم أنفسهم في بيد ما قد يعد حمر دقيق، وباردراء... ويمكن افتراض تكرار الخطأ في الأفكار العامة المشتقة من الانطباعات العامة...¹⁸.

.Institution

.Altman D et al 1983 British Medical Journal 286: 1489¹⁹

Wallis W A et al 1957 Statistics, a new approach Mrthuen,¹⁷ London

Galton F 1879 Generic images Proceeding of the Royal¹⁸

توفر لنا المناقشة السابقة معلومات حول احتمال الوقوع في أحد نوعين مبدئيين من أخطاء التجارب العلاجية من أجل القبول الخاطئ لفرضية "عدم وجود فرق بين العلاجات أو الرفض الخاطئ لها".

الخطأ من النمط I (ألفا α) Type I error هو إيجاد الفرق بين المعالجات treatments عندما لا تختلف في الواقع، أي الرفض الخاطئ لفرضية البطلان null hypothesis. ويقرر المحققون درجة هذا الخطأ الذي يعتدونه للتحتمل على سلم يشير فيه الرقم 0 إلى الرفض الكامل لفرضية البطلان ويشير الرقم 1 إلى القبول الكامل؛ ويجب وضع مستوى ألفا α بوضوح قريباً من الرقم 0. ويُعد هذا مثل مستوى الاعتدال الإحصائي significance في الاختبار الإحصائي المستعمل لتحري الفرق بين المعالجات. وهكذا يشير ألفا α (أو $p - 0.05$) إلى قبول المحققين 5% من الصدفة بحيث لا يعد الفرق المشاهد حقيقياً.

الخطأ من النمط II (بيتا β) Type II error هو عدم وجود فرق بين المعالجات عندما تُنتج فرقاً حقيقياً، أي، القبول الخاطئ لفرضية البطلان. وعادةً ما تُعطى احتمالية تحري هذا الخطأ حدوداً أعرض، ومثال ذلك، بيتا $\beta = 0.1 - 0.2$ ، مما يشير إلى استعداد المحققين لقول 10-20% من الصدفة في تفادي الأثر الحقيقي. وعلى العكس، تعد قدرة الدراسة (1 - بيتا β) احتمالاً لتفادي هذا الخطأ وتحري الفرق الحقيقي في هذه الحالة ومقداره 80 - 90%.

من واجب المحققين إقرار الفرق المستهدف²² ومستوى الاحتمال (لكل من غطي الخطأ) الذي يقبلونه عندما يستحسنون النتيجة كدليل للقيام بعمل ما.

ينبغي ببساطة، ابتكار التجارب بحيث تمثل دقة وقدرة كافيتين، فكل منهما نتائج على حجم الدراسة. ولا بد كذلك

فواصل الثقة Confidence intervals تُعدّ مشكلة قيمة P في أنما لا تغل معلومات عن مقدار الفروق للمشاهدة أو عن مجال الفروق المحتملة بين المعالجات. فالنتيجة التي تقول بأن دواء ما يسبب نقصاناً في معدل ضربات القلب بمقدار 2% قد تكون سمعة إحصائية لكنها بدون معنى سريرياً. وما يهتم به الأطباء هو حجم الفرق ودرجة التطمين، أو الثقة، التي قد يمتلكوها في دقة (نتائج reproducibility) هذا التقييم. وللحصول على ذلك، لا بدّ من حساب فاصلة الثقة (أنظر الشكلين 1.4 و 2.4).²⁰

تُعبّر فاصلة الثقة عن مجال القيم التي تحتوي القيمة الحقيقية بتأكيد 95% (أو نسبة مئوية أخرى مختارة). قد يُعدّ المجال عريضاً، ويشير إلى عدم التأكيد، أو يكون ضيقاً، ويشير إلى التأكيد (النسبي). وتحدث فاصلة الثقة العريضة عندما تكون الأرقام صغيرة أو عندما تكون الفروق المشاهدة قابلة للتفاوت وعندما توجد نقاط من نقص المعلومات، سواء أكان الفرق معتداً إحصائياً أم لا؛ من المحذور وضع ثقل كبير على النتائج أو الثقة الزائدة بها في الدراسات الصغيرة أو القابلة للتفاوت. كثيراً ما تساعد فواصل الثقة في تفسير الدراسات ولاسيما الصغيرة، حيث تُظهر درجة عدم التأكيد المتعلقة بالنتيجة. وقد يكون استعمالها بالتزامن مع النتائج غير المعتدة إحصائياً تويرياً على نحو خاص²¹. يمكن تفسير النتائج "غير المعتدة إحصائياً" بمعنى عدم وجود فرق مفيد سريرياً فقط عندما يتبين أيضاً وجود فواصل الثقة للنتائج في التقرير وعندما تكون ضيقة. أما عندما تكون فواصل الثقة عريضة، فقد يجري تفادي الفرق الحقيقي في التجربة ذات العدد القليل من الأشخاص، أي، غياب البينة على وجود فرق وتُعطي الأعداد الصغيرة من المرضى على نحو حتمي دقة منخفضة وقدرة منخفضة في تحري الفروقات.

²² «فرق المستهدف The Target Difference». تقع فروقات نتائج التجربة في ثلاث درجات (1) التي يتجاهلها الطبيب، (2) التي تجعل الطبيب يشك بما يعمل (الحاجة للعديد من البحوث)، و(3) التي تجعل الطبيب يتعاس معها، أي تُبدّل الممارسة في وصف الدواء.

²⁰ Gardner M J, Altman DG 1986 British Medical Journal 292: 746

²¹ Altman D G et al 1983 British Medical Journal 286: 1489

- تعريف نقطة النهاية الأولية primary endpoint
- طريقة التحليل
- البروتوكول protocol.

- أما العوامل الأخرى التي يجب مراعاتها في التصميم أو التقييم النقدي للتجربة فهي:
- مواصفات المرضى،
- القابلية العامة لتطبيق النتائج،
- حجم التجربة،
- طريقة الرصد،
- استعمال التحليل الموقت²⁴،
- تفسير مقارنات الزُميرات subgroup (المجموعات الفرعية).

- إنَّ غايات التجربة العلاجية، التي لا يمكن بلوغها جميعاً في فرصة واحدة، هي تقرير ما يلي:
- ما إذا كانت المعالجة ذات قيمة،
- مدى هذه القيمة (مقارنةً مع العلاجات الأخرى)،
- أنماط المرضى الذين حازوا هذه القيمة،
- الطريقة الأفضل في تطبيق المعالجة (طريقة تكرارها، وبأي من الجرعات في حالة الدواء)،
- مساوى المعالجة وأخطارها.

تجارب الجرعة - الاستجابة Dose - response trials

- يمكن سبر علاقة الاستجابة مع الجرعة لدواء استقصائي جديد في جميع مراحل تطوير الدواء. وتُخدم تجارب الجرعة الاستجابة عدداً من الأغراض، إنَّ الأمور التالية ذات أهمية خاصة وهي:
- تأكيد الحاجة (أي التجربة العلاجية)،
- تفصيل شكل منحنى الجرعة - الاستجابة وتخصيصه،
- تقدير جرعة البداية الملائمة،
- استعراف الاستراتيجيات المثلى لإحكام الجرعة الفردية،
- تعيين الجرعة العظمى التي لا توجد منفعة إضافية بعدها.

من القيام بتقدير الحجم المحتمل لهذا الفرق بين المعالجات، أي الفرق المستهدف. وعالياً ما تُعرَّف القدرة الكافية بأنَّها التي تعطي صدفه 80 - 90% في التحري (عند 1 - 5% من الاعتداد الإحصائي، $P = 0.01 - 0.05$) الفرق المستهدف المفيد والمعروف (ونقل 15%). ولا يُعدَّ البدء في تجربة ذات صدفه أقل من 50% مثمراً في تحقيق الغرض الموضوع، لأنَّ قوة التجربة تعد منخفضة جداً؛ وإنَّ مثل هذه التجارب الصغيرة التي تنشر دون أي بيان عن القرّة أو فواصل الثقة المرتبطة بالتقديرات، تبين عدم كفايتها فقط.

أنماط التجربة العلاجية

Types of therapeutic trial

التجربة العلاجية هي:

تجربة مصمَّمة على نحو حريص وأخلاقي غايتها الإجابة عن بعض التساؤلات المصاغة بدقة. وتطلب في أكثر أشكالها حزمًا مجموعات متكافئة من المرضى المعالجين بالرامن بطرق متضمة أو بترتيب عشوائي متتابع وفق تصاميم تعابرة crossover. ويجري استعراض هذه المجموعات بواسطة تخصيص عشوائي للمرضى على علاج واحد أو آخر. من حيث المبدأ، تطبق هذه الطريقة على أي مرض وعنى أي معالجة. ويمكن تطبيقها كذلك وفقاً لأي سُلْم؛ لا تقتضي بالضرورة أعداداً ضخمة من المرضى²³.

تُعد التجارب المُعشَّاة ذات الشواهد (randomised controlled trial RCT) أكثر طريقة مأمونة للاستدلال السببي عن تأثيرات المعالجات. يحاول الاختيار العشوائي ضبط التحيزات biases لأنواع متفاوتة عندما تُقيم تأثيرات المعالجات. ويجري استعمال التجارب المُعشَّاة ذات الشواهد RCTs في جميع مراحل تطوير الدواء وأنماط وتصاميم متفاوتة من التجارب المناقشة لاحقاً.

وتتكوّن أصول أي تجربة كما يلي:

- المرضية.

²⁴ ولاسيما في التجارب ذات النتائج على نطاق واسع، وتُعطى لجنة الرصد النتائج المتاحة المتراكمة؛ وتعرض اللجنة لإيقاف التجربة عندما تُظهر النتائج مزايا أو مساوى معتدة إحصائياً significant لمعالجة واحدة أو أكثر.

²³ Bradford Hill A1977. مبادئ علم الإحصاء الطبي. Hodder and Stoughton London. إنَّ وُجْدَ "أب" لتجربة العلاجية العنمية الحديثة، فإنه هو.

التفوق، والمكافئ، وعدم القصور في التجارب السريرية

Superiority, equivalence and noninferiority in clinical

trials تجري إنجاز النجاعة العلاجية على نحو مقنع جداً بإثبات التفوق على الفعل، أو عن معالجة شاهدة فعالة، أو بإثبات علاقة الجرعة - الاستجابة (كما سبق).

على كل حال، لا تعد غاية المقارنة في بعض الحالات بالضرورة إظهار التفوق، بل إظهار المكافئ أو عدم القصور. وغرض مثل هذه التجارب تفادي استعمال الغُفل placebo، وانتكار مزايا محتملة في الأمانة، والتجريح الملائم والتكلفة أيضاً، وإيجاد معالجة بديلة أو "الخط - الثاني".

تظهر الأمثلة عن النتيجة المحتملة من المقارنة "رأس برأس Head to head" بين معالجتين فعاليتين في (الشكل 1.4).

ثمة نمطان عموماً من تجارب التكافؤ في التطور السريري هما: التكافؤ البيولوجي bto والسريري clintcol. ففي الأول، تقع التعيرات الحرائكية المحددة للمستحضر الجديد ضمن هوامش نوعيه (ومتظمة) للمستحضر المعياري دي الكينونة الفعالة نفسها. وتكمن مزية هذا النمط من التجارب، إذا ما تم إثبات "proven" التكافؤ البيولوجي bioequivalence، بأنه لا يتطلب إثبات التكافؤ السريري. ويصعب كثيراً إثبات برهان التكافؤ السريري لمنتج جنس generic نسبة إلى المنتج المُسَوَّى.

تصميم التجارب DESIGN OF TRIALS

تقنيات تفادي التحيز Techniques to avoid bias

أهم طريقتين هما:

• التعشية/الاختيار العشوائي Randomisation،

• التعمية Blinding.

تُدخل التعشية Randomisation عنصراً مدروساً من الصدفة في تصميم المعالجات على أشخاص التجربة السريرية وتوفر أساساً إحصائية قوية لتقييم البيئة المتعلقة بتأثيرات المعالجة، وتحويل إلى إنتاج مجموعات معالجة ذات توزيع متوازن من العوامل الإنذارية المعروفة وغير المعروفة. وتُساعد مع التعمية في تفادي التحيز المحتمل في انتقاء الأشخاص وتخصيصهم.

يمكن إنجاز التعشية (أي العشوائية) بوساطة طرق بسيطة أو أكثر تعقيداً مثل:

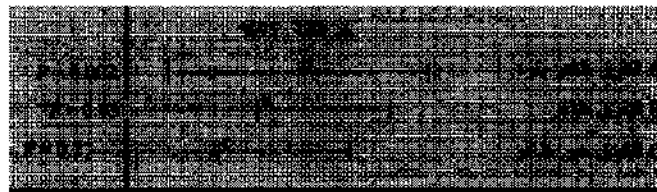
• المهام المتتابعة من المعالجات (أو تتاليات التجارب المتعاقبة).

• وضع التعشية في كُتْل. ويساعد هذا في زيادة قابلية المقارنة بين مجموعات المعالجة عند تعرض المميزات للتبدل مع الزمن أو مع وجود تبدل في سياسة التوظيف. ويعطي صمناً أفضل في كون المجموعات من حجم متعادل تقريباً.

• بوساطة التخصيص الديناميكي، بحيث يتأثر تخصيص المعالجة بالتوازن المعاصر للمعالجات المخصصة.

التعمية Blinding أدت حقيقة خضوع الأطباء والمرضى للتحيز بسبب معتقداتهم ومشاعرهم، إلى ابتكار تقنية التعمية - المزدوجة double - blind، وهي:

أداء مراقبة لمنع التحيز من التأثير في النتائج. فمن جهة، تُستبعد تأثيرات الأميات ومشاعر القلق لدى المرضى عند إعطائهم



0 للشاهد لفضل

أروق المعالجة

الشكل 1.4: شكل العلاقة بين اختبارات مستوى الاعتداد الإحصائي significance وفواصل الثقة من أجل المقارنات بين المعالجة الجديدة والمعالجة الشاهدة. تُمدّ جميع العروق العلاجية a، b، c في أفضل "المعالجة الجديدة"، ولكن، يُشاهد التفوق فقط في A وB. لم يُشاهد التفوق في C. قد يكون هذا بسبب كون التأثير صغيراً ولا يجري تحرّيه. مع ذلك، تتوافق النتيجة مع المكافئ أو مع عدم القصور. وتقرّر الدقة والقدرة الكافيتين من أجل جميع التجارب.

بحث المداواة فقط عندما تكون إجراءات التعمية المزدوجة غير عملية أو غير أخلاقية.

يميل أطباء العيون لسبب مفهوم، للإشارة إلى طريقة التعمية المزدوجة؛ بطريقة مختلفة إذ يسموها المُقْتَمَة المزدوجة.

بعض أشكال التصميم الشائعة

SOME COMMON DESIGN CONFIGURATIONS

تصميم المجموعة المتوازنة Parallel group design

وهو التصميم الأكثر شيوعاً للتجربة السريرية في التجارب العلاجية التوكيدية (المرحلة 3). يجري اختيار الأشخاص عشوائياً، لواحد من التين أو أكثر من "الأذرع" العلاجية. وتتضمن هذه المعالجات الدواء الاستقصائي في جرعة أو أكثر، وعلاجاً شامداً أو أكثر، مثل العفل و/أو المقارن الفعّال. تُفيد تصاميم المجموعات المتوازنة ولاسيما في شروط تنمّج على قواعد قصيرة الأمد، ومثال ذلك، الشقيقة migraine أو متلازمة القولون المتهيج irritable bowel syndrome، ولكنها مفيدة أيضاً في أمراض ثابتة مرمنة مثل داء باركنسون وأشكال من السرطان. إن المزايا الخاصة لتصميم المجموعة المتوازنة هي: البساطة، والقابلية لمقاربة الشروط المشابهة إلينا، وتجنّب "تأثيرات التأجيل".

التصميم التبايني Crossover design

يجري الاختيار العشوائي لكل شخص في هذا التصميم لتعاقب معالجتين أو أكثر، لذا يعمل كشاهد لنفسه من أجل المقارنات العلاجية. وتكمن ميزة هذا التصميم بأنه يزيل التفاوت ما بين شخص وآخر في مقارنة المعالجة وبذلك يُنقّص عدد الأشخاص.

يتناول كل شخص في تصميم التباين التعابير الأساسية المعالجتين معاً في ترتيب عشوائي. وقمة تفاوتات هنا، إذ يتناول كل شخص جزءاً ثانوياً من المعالجات أو يجري إعادة المعالجات ضمن الشخص نفسه (لاستكشاف نتائج التأثيرات).

يُعدّ الاحتفاظ carry - over، أي التأثير الثمالي residual influence للمعالجات على فترات المعالجة المتعاقبة سبباً رئيسية للتصميم التبايني. يمكن تجنب ذلك لمدى قليل بفصل

الدواء الخاص للاستقصاء والفعل المطابق المظهر بطريقة لا يعرف بها الشخص (الشخص "المُعَمَّى" الأول) ما يتناوله. ومن جهة أخرى، تُستبعد أيضاً تأثير الأساليب المتصورة مسبقاً والتواصل اللاشعوري لدى المحقّق أو المشاهد يجعله (الشخص "المُعَمَّى" الثاني) جاهلاً ما إذا كان واصعاً للفعل أو الدواء الفعّال. وتوفّر هذه الطريقة في الوقت نفسه شاهداً آخر ووسيلة لمقارنة مع سعة تأثيرات الفعل. وهذه الأداة صدى فلسفي وعملي²⁵.

تدعى التجربة غير المعمّاة التجربة المفتوحة open trial.

ينبغي استعمال تقنية التعمية المزدوجة قدر الإمكان، ولاسيما في المناسبات التي تبدو فيها معايير التحسّن السريري موضوعية من الرؤية الأولى، في حين أنها ليست بذلك في الحقيقة. فعلى سبيل المثال، لوحظ على مدى بعيد تأثر مجال الحركة الإرادية للمفصل في التهاب المفاصل الروماتيزمي على نحو كبير بالعوامل النفسية؛ ويبيّن ذلك حالة التفكير في اللحظة نفسها، حيث يتأثر تكيف المرضى مع مقدار الألم بمحالتهم العقلية.

ينبغي أن ترمي التعمية لأبعد من المشاهد والمشاهد. فلا ينبغي إعلام أي محقق عن تخصيص المعالجة، ويتضمن ذلك من يقيم نقاط النهاية، ويُقدّر الامتثال مع البروتوكول ويرصد الأحداث الضائرة. وينبغي تجاوز التعمية (لشخص مفرد) فقط حين يعتقد طبيب المريض بأن معرفة تعيين المعالجة تُعد أساسية للمصالح الأفضل للأشخاص.

كثيراً ما تُمدّ طريقة التعمية المزدوجة غير ممكنة، على سبيل المثال، عندما تكشف التأثيرات الجانبية للدواء الفعال المرضى الذين يتناولونه وكذلك الأقراص التي تبدو مختلفة أو ذات مذاق مختلف؛ لكنها لا تحمل مساوئ أبداً ("فقط الحماية تجاه المعطيات المحيرة"). ولا تستعمل هذه الطريقة طبياً مع كينونات كيميائية جديدة تجاوزت حديثاً المحابر الحيوانية بدون معرفة جرعتها وتأثيراتها على الإنسان، على الرغم من إمكانية الإبقاء على الشخص جاهلاً على نحو قانوني (تعمية مفردة) لزمن إعطاء الدواء. تمتلك التعمية المفردة مكاناً في

Modell W 1958 Journal of the American Medical Association 167: 2190 ²⁵

مشكلة كبيرة كما يجري تصورها أحياناً، وعلى أي حال، فإن التحارب المتعددة المراكز ذات النطاق الواسع التي تستخدم تقنيات مجموعة معطيات صغيرة وذات نقاط نهاية بسيطة، كاذبة، ذات قيمة ممتازة في توليد تأثيرات معالجة متواضعة لكس حقيقية بحيث تُطبّق على عدد كبير من المرضى، ومثال ذلك، الأدوية التي تُحسّن البقاء بعد حدوث استثناء عضلة القلب myocardial infarction.

الشواهد التاريخية Historical controls

يصل الإغراء الطبيعى إلى حد إعطاء المعالجة الجديدة لجميع المرضى ومقارنة النتائج مع الماضي، أي مع الشواهد التاريخية. ولسوء الحظ، فهذا غير مقبول دائماً على وجه التقريب، حتى مع مرض مثل ابيضاض الدم leukaemia؛ بسبب تبدل معايير التشخيص والمعالجة مع الزمن، ووخامة بعض الأمراض (العلاوى) التي تتموّج أيضاً. حيث يستدعي الاحتياط العام أن تكون الشواهد مسيرةً للتيار ومصاحبة له. وتُعدّ دراسات الحالة ذات الشاهد case-control studies استثناءً لهذا الحكم.

حجم التجارب SIZE OF TRIALS

يُعدّ إقرار عدد المرضى اللازم لإتاء الجواب، ضرورياً قبل البدء بأي تجربة ذات شواهد، لأسباب أخلاقية وعملية. ويجري تعيين ذلك عبر أربعة عوامل:

1. مقدار *magnitude* الفرق المرئي أو المتوقع عن نقطة النهاية للنجاعة الأولية (الفرق المستهدف). ويُعدّ وسطي *mean* الفرق المكوّن للأثر المُعتد سريراً بؤرة الاهتمام في دراسات المقارنة بين المجموعات.
2. تغير *variability* قياس نقطة النهاية الأولية كما يعكسه الانحراف المعياري *standard deviation* لقياس النتيجة الأولية هذه. ويُعطى مقدار الفرق المتوقع (سابقاً) مقسوماً على الانحراف المعياري لهذا الفرق، الفرق المُقيّس *standardised difference* (انظر الشكل 2.4).
3. مستوى الاعتداد *significance* المُعرّف، أي، مستوى المصادفة في قبول الخطأ من النمط I (ألفا α). وتُعدّ المستويات 0.05 (5%) و 0.01 (1%) أهدافاً شائعة

المعالجات بفترة "بعد الشطف wash-out" والأهمّ عبر إنتقاء مُدّد المعالجة استناداً إلى معرفة المرض والدواء الجديد. ويُفضّل ملائمة التصميم التعايري للأمراض الثابتة المزمنة، ومثال ذلك، فرط ضغط الدم، والذبحة الصدرية الثابتة المزمنة، حيث يجري إحراز شروط القيمة القاعدية في بداية كلّ ذراع علاجي *treatment arm*. وإن المميزات الحرائكية للمداواة هامة أيضاً، والمبدأ هو أن يكون تركيز البلازما في بداية فترة التحريج التالية صفراً بحيث لا يمكن تحري الأثر الديناميكي.

تصاميم التحليل إلى عوامل Factorial designs

يجري في تصميم التحليل إلى عوامل تقييم اثنين أو أكثر من المعالجات في آن واحد من خلال استعمال توليفات متغايرة من المعالجات. وأبسط مثال هو التصميم العاملي 2×2 الذي يجري فيه تخصيص الأشياء عشوائياً إلى واحد من أربعة توليفات ممكنة لمعالجتين A و B. حيث توجد A وحيدة، B وحيدة، $B + A$ ، لا A ولا B (غُفِل): أمّا الاستعمالات الرئيسية للتصميم العاملي (التحليل إلى عوامل) فهي كما يلي:

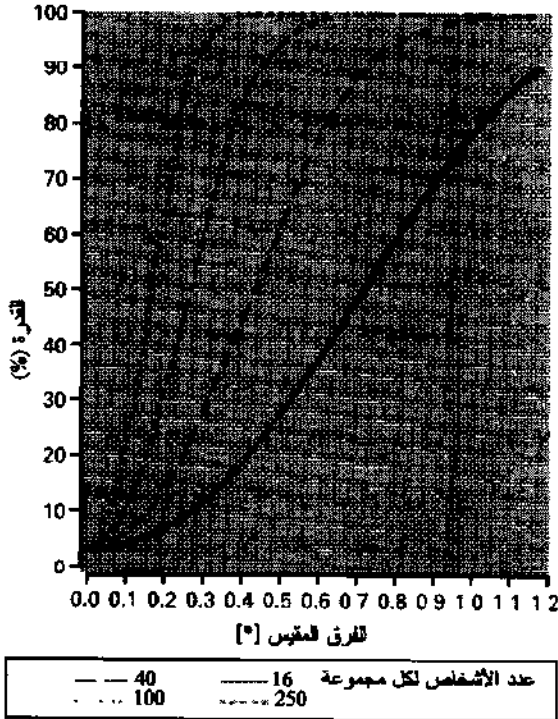
- تشكيل استعمال ناجح لأشخاص التجربة السريرية بواسطة تقييم معالجتين مع العدد نفسه من الأفراد.
- فحص تأثير A مع B.
- إنجاز مميزات الجرعة - الاستجابة للتوليف A و B عندما تكون بحاجة كل منهما مُوطّدة مسبقاً.

التجارب المتعددة المراكز Multicentre trials

تُسْتَحَرَج التجارب المتعددة المراكز لسببين رئيسيين. الأول، كَوْن هذه التجارب ناجعة في تقييم الدواء الجديد بواسطة مُراكمة أشخاص كافيين في وقت معقول لتلبية التجربة. والثاني، إمكانية تصميم التجارب المتعددة المراكز لتوفير أسس أفضل من أجل التعميم اللاحق لنتائجها. ولذا توفر إمكانية التوظيف في أي مرحلة من التطوير السريري، ولكنها ذات قيمة خاصة عندما تستعمل لتأكيد القيمة العلاجية في المرحلة 3.

تكمّن المشكلة الرئيسية مع التجربة السريرية المتعددة المراكز في تغايرية *heterogeneity* تأثيرات المعالجة بين المراكز، إذ قد تحلّق صعوبة في الوصول إلى تفسير منفرد. وهذه لا تعد

ويجري تعريف النهاية في التجربة السريرية المعيارية بوساطة الإقرار من جميع الأشخاص المدعوين من خلال التصميم الكامل. ولكن تستند نتائجها وقراراتها إلى نتائج الحدث لا إلى عدد الأشخاص. قد تكون نتيجة التجربة تفوق معالجة ما على الأخرى أو عدم وجود فرق بينهما. وتعد هذه التجارب ذات حجم العينة القاهت. وفي الواقع يُدعى المرضى على نحو متابع،



* الفرق بين المعالجات/الانحراف المعياري (بالاستناد إلى الاختبار التثنائي الجانب عند مستوى 0.05).

الشكل 2.4: محبات القدرة - طريقة توصيحية لأجل تحديد عدد الأشخاص المطلوب في دراسة مُعطاة. في الممارسة يُفصل حساب العدد الفعلي من المعادلات المعيارية. ويجري إنشاء المنحنيات في هذا المثال لأجل 16، 40، 100، 250 شخص في كل مجموعة في محاولة المقارنة النائية الطرف two-limb comparative trial. وتستطيع البيانات graphs توفير ثلاثة أمور من المعلومات: (1) عدد الأشخاص الواجب دراستهم، بحسب قدرة التجربة والفرق المتوقع بين معالجتين (2) قدرة التجربة، بحسب عدد الأشخاص المتضمنين والفرق المتوقع. (3) الفرق الذي يمكن تحريمه بين مجموعتين من الأشخاص ذات عدد معين، مع درجات التغير (التفاوت) في القدرة. (بالإذن: Baber N, Smith

RN, Griffin JP, O Grady J, D'Arcy (eds) 1988

Textbook of pharmaceutical medicine, 3rd edn. Belfast:

Queen's University Belfast Press.)

4. القدرة power أو الاحتمال المرغوب في تحريم وسطي mean فرق المعالجة المطلوب، أي، مستوى المصادفة في قبول الخطأ من النمط II (بيتا B). وكثيراً ما يجري اختيار القدرة 80 - 90% (0.8 - 0.9) من أجل معظم التجارب ذات الشاهد على أنها كافية لبعض الدراسات.

يمكن تحريم الفرق الصغير في التأثير بين مجموعتي معالجة عند نقطة النهاية الأولية primary endpoint، ويعمل الفرق الصغير في التأثير وكذلك مستوى الاعتداء الإحصائي العالي (P منخفضة) أو مطلب القدرة الكبيرة، على زيادة حجم العينة المطلوبة. ويُعطى (الشكل 2.4)، تمثيلاً مبيانياً عن أسلوب العلاقة بين قدرة التجربة السريرية وبين قيم الفرق المُقَيَّس الوثيق الصلة سريرياً، من أجل الأعداد المتغيرة من أشخاص التجربة (مشاهدة بوساطة منحنيات إفرادية). ومن الواضح أنه كلما زاد عدد الأشخاص في التجربة، صغر الفرق الذي يمكن تحريمه من أجل أي قيمة مُعطاة للقدرة.

إن غاية أي تجربة سريرية هي امتلاك أخطاء صغيرة من النمط I و II أي القدرة الكافية لتحريم الفرق بين المعالجات عند وجوده. ويجري اختيار القدرة ومستوى الاعتداء الإحصائي من العوامل الأربعة التي تُعَيَّن حجم العينة، يُناسب مستوى الخططار الذي يُشعر على أنه ملائم؛ يمكن تقييم مقدار التأثير من الخبرة السابقة مع الأدوية ذات الفعل المشابه؛ وعادةً ما تُعرف قابلية تغير القياسات من التجارب المسجزة على نقطة النهاية الأولية، مع الدواء أو بدونه. وعلى كل حال، لن تحتاج هذه المعطيات من أجل المواد الجديدة في صف جديد، وكثيراً ما يجري اختيار حجم العينة في المرحلة الباكراة من التطوير على أسس أكثر اعتباطية. وكمثال، فإن التجربة التي تتحرى عند مستوى 5% من الاعتداد الإحصائي لمعالجة ترفع معدل الشفاء من 75% إلى 85%، تتطلب 500 مريضاً من أجل القدرة 80%.

حجم العينة والتصاميم المتتابعة

Fixed-sample size and sequential designs

وهي معروفة عندما لا تكون التجربة السريرية التي ينبغي أن تنتهي بالبساطة نفسها التي تبدو في البداية.

من استلاك أداة إحصائية خبيثة عند القيام بمثل هذه التجارب؛ ولا تُعَدِّ الدراسات المصمَّمة والمنفَّذة على نحو ضعيف علاجاً إنقاذياً بعد الحادث.

حساسية التجارب SENSITIVITY OF TRIALS

إنَّ التجارب العلاجية المحدَّدة باهظة ومُضْجِرة وقد تطول بحيث يجري نسج مظاهر المعالجة مع الزمن كلما يتم الحصول على نتيجة معينة. وعلى كل حال، يمكن للتجربة المفردة المصمَّمة والمنفَّذة والمحلَّلة جيداً فقط، الإجابة عن السؤال المطروح. وتعطي السلطات التنظيمية الإرشاد لعدد التجارب وتصميماتها عندما يُتَّبَع بنجاح، وتؤدي إلى المطالبة *claim* العلاجية. ولكن تعتمد الممارسة السريرية المتبدلة مع الأمد الأطول على كثير من العوامل الأخرى، وتُعَدِّ التجارب التوكيدية لها في المراكز الأخرى من خلال المستقيمين مختلفين ضمن شروط مختلفة جزءاً هاماً.

تحليل - ميتا Meta-analysis

إنَّ النتيجتين الرئيسيتين للتجارب العلاجية هما التأثير على الممارسة السريرية وصنع مطالبة *claim* ناجحة للدواء من السلطات التنظيمية حين يكون ذلك ملائماً. وكثيراً ما يتفاعل المستقيسون على نحو مُطلق ويخطِّطون تجاربهم للبحث عن تأثيرات هامة. أما الحقيقة فهي مختلفة. قد تتنوع على نحو كبير نتائج سلسلة من التجارب السريرية مُعْطَلة (أو غير مُعْطَلة) لأسباب عديدة ولكن السبب الأكثر أهمية هو كون الدراسات صغيرة جداً بالنسبة لتجربة تأثير المعالجة. وعلى كل حال، يمكن لتأثيرات المعالجة وحتى الصغيرة منها أن تكون هامة بمعنى أثرها الإجمالي على الصحة العمومية. وأما بالنسبة للأمراض الخطيرة الشائعة، كالسرطان أو مرض القلب، فقد يكون توقُّع تطورات دراماتيكية مع هذه الأمراض غير معقول؛ فينبغي أن ننظر إلى التأثيرات الصغيرة. وينبغي على مطوِّري الأدوية أيضاً ليس الاهتمام فيما إذا كان الدواء يعمل وحسب، بل الاهتمام جيداً بطريقة عمله ومن أجل من.

يُصطلح على جميع عدد من التجارب ذات الغرض نفسه

ولكن يجري تحليل النتائج عند نقطة زمنية ثابتة. وقد تكون نتائج التجربة من هذا النمط مخيِّبة للآمال عند افتقادها للموافقة والمستوى المقبول من الاعتداد الإحصائي.

وعندما يكون الفشل وشيكاً من أجل الوصول إلى مستوى الموافقة (ولنقل، $P = 0.05$) فإن إضافة قليل من المرضى الإضافيين على أمل خفض قيمة P إلى 0.05 أو أقل لا يُعَدِّ قانونياً، حيث يقتضي الاحتراس عدم السماح للمصادفة والمعالجة أن تكون عوامل منفردة مكتشفة في النتيجة، وهذا ما ينبغي أن يكون.

يُعَدِّ استعمال التصميم المتتابع بديلاً (أو إضافة) عن إعادة التجربة ذات حجم العينة الثابت، إذ تُكرَّر التجربة حتى الوصول إلى النتيجة المفيدة²⁶. ويمكن لهذه الأشكال من التصميم التي يجري اتخاذ القرارات فيها على أسس النتائج الحالية، أن تقمِّم النتائج على أسس مستمرة وفقاً لإتاحة المعطيات لكل شخص أو وهو الأشيع، لمجموعات من الأشخاص (التصميم المتتابع للمجموعة *group sequential design*). والملمَح الأساسي لهذه التصميمات هو إنهاء التجربة عند الحصول على النتيجة المعينة مسبقاً وليس عند نظر المُحقِّق إلى النتائج واعتقاده بأنها ملائمة. وتتطلب مراجعة النتائج على أسس مستمرة أو مؤقتة تحليلاً رسمياً مؤقتاً *formal interim analysis* وقمة طرق إحصائية نوعية لتداول المعطيات، وتحتاج إلى الموافقة عليها على نحو متقدِّم. وتُعَدِّ التصميم المتتابع للمجموعة ناجحةً ولاسيما في التجارب الضخمة الطويلة الأمد ذات معدل الوفيات *mortality* أو ذات نقاط النهاية غير القاتلة *non - fatal endpoints* عندما يُعَدِّ رصد المأمونية عن قرب واجباً.

يمكن للتحليل المؤقت إنقاص قدرة اختبارات الاعداد الإحصائي إلى درجة خطيرة عندما يجري جدولتها للحدوث أكثر من ما يقارب أربعة أضعاف في كل تجربة. تُدرك مثل هذه التصميمات المتتابعة حقيقة الممارسة الطبية وتوفّر توازناً معقولاً بين الاحتياجات الإحصائية والطبية والأخلاقية. ولا بدّ

²⁶ Whitehead J 1992. The Design Analysis of Sequential, Clinical Trials, 2nd Edition. Ellis Horwood, Chester.,

لاستيفاء "التوقع السلبي المشاهد" إحصائياً. ومن ثم يُحصلُ على تأثيرات المعالجة لجميع التجارب في التحليل بواسطة جمع كل قيم "التوقع السلبي المشاهد" للتجارب المفردة للحصول على نسبة الأرجحية الإجمالية. ونشير نسبة الأرجحية 10 إلى عدم امتلاك المعالجة لأي تأثير، والنسبة 0.5 إلى التصنيف، أما النسبة 2.0 فتشير إلى تضاعف الاحتمال الذي يصيب المرضى حتى نقطة النهاية المختارة.

وص موقع تطوير الدواء، جرى تفسير المطلب العام لوجوب قابلية تكرار النتائج العلمية، عبر إدارة الأغذية والأدوية (الوكالة التنظيمية في الولايات المتحدة الأمريكية) على أنه يعي الحاجة إلى دراستين مضبوطتين جيداً لدعم المطالبة claim. ولكن هذا المطلب نفسه بخلافي ولا تُعد علاقته بتحليل ميتا في سياق تحليل الدواء واضحة.

إن استعمال تحليل - ميتا كأداة مساعدة في اتخاذ القرار الطبي وكدعامة "للطب المستند إلى البينة" في الممارسة السريرية، وفي تقوم الفعالية التكلفة، يُعد موجوداً هنا ليقى.

يُظهر (الشكل 3.4) نتائج مفصلة عن 11 تجربة قورنت فيها المعالجة المضادة للصفائح بعد احتشاء عضلة القلب مع مجموعة شاهدة. ويُظهر هذا الشكل عدد الأحداث الرعاية لكل مجموعة معالجة في أشكال ضمن العمودين الثاني والثالث مع نسب الأرجحية، وتقييمات (تميل القيمة أكثر لأن نتج عن الدراسة) مُمتنة بواسطة مربعات سوداء وفواصل نقننا 95% في العمود الرابع.

ويتناسب حجم المربع مع عدد الأحداث. ويُعطي شكل المعين نقطة التقييم وحدوده الثقة CI من أجل التأثير الإجمالي.

النتائج: التنفيذ Results: implementation

يمكن للطريقة التي تقدّم بواسطتها معطيات التجارب العلاجية أن تؤثر على وصفات الأطباء على نحو يحسن تبني المعالجة في ممارستهم الروتينية.

الاختطار النسبي والمطلق Relative and absolute risk

يشيع التعبير عن نتائج التجارب العلاجية كنسبة مئوية % لنقصان النتيجة غير المرغوبة (أو % للزيادة المرغوبة)، أي

في المراجعة المنهجية systematic review²⁷ مع تحليل النتائج المتراكمة باستعمال طرق إحصائية ملائمة بمصطلح تحليل - ميتا. أما مبادئ تحليل - ميتا فهي:

- ينبغي أن تكون شاملة، أي، تتضمن معطيات من جميع التجارب المنشورة وغير المنشورة،
- ينبغي تحليل التجارب المعشاة ذات الشواهد، فقط، مع المرضى المدخلين "بنية المعالجة"²⁸،
- ينبغي تعيين السائج باستعمال نقاط النهاية النوعية specific endpoint، للمرضى المُعرّفة بوضوح (قد يكشف ذلك إعادة تحليل التجارب الأصلية).

توجد تأييدات وانتقادات قوية لهذا المفهوم ولتنقيده وتفسيره. وإن الجدالات المُترّبة ضد تحليل ميتا هي:

- يجب أن يكون تأثير الحجم المقبول قابلاً للإثبات في تجربة مفردة،
- لا يمكن تجميع التصميمات المختلفة للدراسة،
- افتقاد الإتاحة لجميع الدراسات الوثيقة الصلة،
- تحيز النشر (تُعَدّ التجارب "الإيجابية" أكثر نزوعاً للنشر).

يكتنف التحليل، في الممارسة، حساب نسبة الأرجحية لكل تجربة متضمنة في تحليل ميتا. وهي نسبة عدد المرضى المختبرين عند نقطة نهاية خصوصية، ومثال ذلك، الوفاة، وعدد الذين لم يُقارنوا مع أشكال مكافئة لمجموعة الشاهد. وبعد ذلك تجري مقارنة عدد الوفيات المُشاهدة في مجموعة المعالجة مع العدد المُتوقع مع افتراض كون المعالجة غير فعالة

²⁷ المراجعة التي تعاهد على نحو شامل لاستعراض جميع المنشورات حول الموضوع المعطى (كثيراً ما تدعى بالرؤيا العامة overview). إن وحدة التحليل هي الدراسة الأولية للبيانات العلمية نفسها والتطبيق الحارم كما هو الحال لأي دراسة. ولن تكون المراجعة مراجع منهجية إذا لم تبين بوضوح أن جميع الدراسات ذات العلاقة مستعرة ومُختلفة (The Cochrane Library, 1998).

²⁸ ينبغي أن تحتوي تقارير التجارب العلاجية تحليلاً لجميع المرضى المدخلين، بعض الطر عمّا إذا كانوا على المشاركة العملية أو فشلوا في إكمال المعالجة أو حتى البدء بها، لأي سبب. وقد يؤدي حذف هؤلاء الأشخاص إلى تحيز خطم (Laurence DR, Carpenter J 1998 A dictionary of pharmacological and allied topics. Elsevier, Amsterdam).

الشكل 3.4: إثبات واضح لمنافع تحليل مناخات
متاحة، عندما فشلت التجارب المفردة في توفير بيئة
مقنة. نسخة طبق الأصل بالإذن من Collins R2001
.Lancet 357: 373 – 380

المجموعة الشاهدة	المجموعة المتقولة لمضاد الصفائح	المجموعة الشاهدة
Cardiff-I	57/616	76/624
Cardiff II	129/847	186/878
PARIS-I	262/1620	4x(82/408)
PARIS-II	179/1563	235/1565
AMIS	379/2267	411/2257
CDP-A	76/768	102/771
GAMIS	33/317	45/309
ART	102/813	130/816
ARIS	40/365	55/362
Microstin	65/672	106/668
Rome	9/40	19/40
الإجمالي	1331/9877 (13.5%)	1693/9911 (17.1%)

$\chi^2_{10} = 12.3; P > 0.01$

0.25 0.5 0.75 1.0 1.25 1.5

يمكن أن تبقى تناقصات الاحتطار السببي مرتفعة (ولدا تبدو
المعالجات جذابة) حتى مع كون الاستعداد في وقوع
الأحداث النسي تحري الوقاية منها منخفضاً (والأعداد المتناسبة
معها والمطلوب معالجتها ضئيلة). وبالنسبة يمكن أن يؤدي
تقييد التبليغ عن النجاعة في تناقصات الاحتطار النسي
القليلة إلى حماسة كبيرة ومفرطة مع الزمن في القرارات عن
معالجة المرضى ذوي الاستعدادات المنخفضة³⁰.

ويُعدّ ما يلي مثالاً حقيقياً:

تُفحص الأدوية المضادة للصفائح antiplatelet اختطار
احتشاء العضلة القلبية القاتل مستقلاً بمقدار 30% [اختطار
نسبي] في تجارب الوقاية الأولية والثانوية. ولكنها تبدو
مختلفة جداً مع تمثيل النتائج كعدد للمرضى المحتاجين للمعالجة
من أجل تجنب احتشاء واحد لعضلة القلب غير القاتل [اختطار
مطلق].

يحتاج 50% من المرضى في الوقاية الثانوية من احتشاء عضلة
القلب للعلاج مدة عامين، بينما يحتاج 200 مريض في الوقاية
الأولية المعالجة لمدة 5 سنوات للوقاية من احتشاء واحد لعضلة

كاختطار سببي، وفي الحقيقة، يمكن أن يكون هذا انطباعاً
مؤثراً حتى يتم تمثيل الأشكال كعدد للأفراد المتأثرين فعلياً لكل
100 من الأشخاص المعالجين، أي، كاختطار risk.
وعندما يكون اختطار الخط القاعدي baseline منخفضاً،
تكون عبارة الاختطار النسبي وحيدة "ومُصَلِّة" ولاسيما
بإنتاجها منفعة كبيرة إذ تكون المنفعة الفعلية صغيرة. وهكذا
يكون نقصان الاختطار النسبي 50% مع نقصان الاختطار
من 2% إلى 1%، ولكنه يُنقذ مريضاً واحداً فقط من كل 100
مريض معالج. ولكن عندما يكون الخط القاعدي مرتفعاً،
ولنقل 40%، فإن نقصان 50% من الاختطار السببي ينقذ
20 مريضاً من كل 100 مريض معالج.

من أجل اتخاذ القرارات السريرية، يحتاج قراء الدراسات العلاجية
معرفة ما يلي: عدد المرضى الواجب معالجتهم²⁹ (وفترة المعالجة
اللازمة) للحصول على نتيجة مرغوبة واحدة (العدد المطلوب
للمعالجة). ويعد هذا معكوساً (أو مقلوباً) في نقصان الاختطار المطلق.

Sackett D L, Cooke RJ 1994 Understanding clinical trials: 30
what measures of efficacy should journal articles provide
busy clinicians? British Medical Journal 309 755

Cooke R J, Sackett D L 1995 the number needed to 29
treat: a clinically useful treatment effect British Medical
Journal 310:452

تُعَدُّ هذه التجارب (المرحلة 4) تجريبية (كما في التجربة المُعَشَّاة حيث يجري مراقبة الدخول والتخصيص في المعالجة على نحو مُقيَّد). لكنها تُعَدُّ كمُشاهدات *observational* من حيث تجميع المجموعات المقارَنة من الأشخاص المُعالَحين (أو المُشاهدات) في الطريقة الاعتيادية من الرعاية الطبية. وتعود دراسات المُشاهدات إلى خصوصيتها عندما تكون التجارب المُعَشَّاة ضحمةً لدرجة غير قابلة للتطبيق لوجيستيًا وماليًا. وتُستَمَلُّ الأساليب التالية.

دراسة مُشاهدات الأتراب *Observational cohort studies*

³² تجري متابعة المرضى المتاولين للدواء لتعيين النتائج (العلاجية أو الضارة). وعادةً ما يُعَدُّ هذا بحثًا ذا نظرة مستقبلية (استباقية) كما يُعَدُّ رصد حدث الوُصفَة *Prescription event monitoring* (لاحقًا) مثالًا، وتوجد نزعة متزايدة نحو إدراك أنه ينبغي رصد معظم الأدوية الجديدة بهذه الطريقة عندما يتحول وصف الدواء إلى وصف عام. وتتضمَّن الفروق الرئيسية انتقاء المجموعة الشاهدة الملائمة، والحاجة إلى أعداد ضخمة من الأشخاص وإلى ترصُّد مطوَّل. يُعَدُّ هذا النوع من الدراسة أدنى علميًا من دراسة الأتراب التجريبية (التجربة المُعَشَّاة ذات الشواهد) ومُرَهَقَة في البحث عن الأدوية. والحمد لله فقد ابتكر علم الأدوية الوبائي الدكي بديلاً حريماً، وهو دراسة الحالة ذات الشاهد.

دراسات الحالة ذات الشاهد *Case-control studies*

ويعكس هذا اتجاه المنطق العلمي من النظرة المستقبلية، "ماذا يحدث بعد؟" (استباقي *prospective*) النظرة الماضية، "ما قد حدث في الماضي" (استعادي *retrospective*)³³. حيث يُجمَعُ الخبَرُ investigator مجموعة من المرضى لديهم حالة يُراد استقصاؤها، ومثال ذلك، النساء اللاتي كان لديهنَّ نائبة *episode* من الانصمام الخثاري *thromboembolism*. ومن ثم يجري تجميع المجموعة الشاهدة من نساء لم يكن لديهنَّ نائبة

³² تسعمل ها مجموعة من الناس يملكون صفة مشتركة، أي الذين يتناولون الدواء فيه.

³³ لهذا السبب سماها Feintein بالدراسات الأترابية *trahoc* (الأترابية *cohort* التي تعني ارتداد *backwards*).

القلب غير القاتل. وبعبارة أخرى، يُستَقَرَّق 100 سنة من علاج المرضى في الوقاية الأولية لإحداث المنفعة الناتجة نفسها التي تقلل احتشاء واحداً لعضلة القلب غير القاتل³⁴.

ويتحوَّل السؤال عمَّا إذا كان الوقوع المنخفض لآثار الدواء الضائرة مقبولاً، إلى سؤال خطير في سياق الاختطار المطلق.

يحتاج أطباء الرعاية الأولية، ولاسيما غير المختصين، تمثيلاً واضحاً ومعلوماتياً عن نتائج التجارب السريرية، الذي يقيس الوقع الإجمالي للمعالجة على حياة المريض، أي على النتائج الهامة سريرياً مثل المِراضَة *morbidity*، ومعدَّل الوفيات *mortality*، وجودة الحياة، والقدرة على العمل، والإقامة الأقل في المستشفى... وهم يستحقُّون هذا، ولا يمكنهم نصيح المرضى على نحو كافٍ بدون ذلك.

المظاهر الهامة لتقرير التجربة العلاجية

الاعتداد الإحصائي وأهميته السريرية.

فواصل الثقة.

الحد الأدنى للمعالجة، أو الاختطار المطلق.

علم الأدوية الوبائي

Pharmacoepidemiology

يُعَدُّ علم الأدوية الوبائي دراسة لاستعمال الأدوية وتأثيراتها في أعداد ضخمة من الناس. وتُستَمَلُّ بعض مبادئ علم الأدوية الوبائي لاكتساب بصورة إضافية في النجاعة *efficacy*، وفي المأمونية ولاسيما للأدوية الجديدة فور مرورها من التعرُّص المحدود في التجارب العلاجية ذات الشواهد قبل التسجيل إلى شروط أكثر حرية عند استعمالها في المجتمع. ولا

³⁴ على سبيل المثال، تحمل المعالجة الدوائية لضغط الدم المرتفع اختطارات، ولكن تتفاوت اختطارات المرضى كثيراً وفقاً لرعاية المرض: واعتماداً على الاختطار المطلق البدئي، تتراوح منافع خفض ضغط الدم من الوقاية من حدث قلبي وعائي سيوياً من كل 20 شخص معالج تقريباً إلى الوقاية من حدث واحد من كل 20 شخص معالج. ويُعَدُّ مستوى الاختطار الواجب بدء المعالجة من أجله مثالاً للنقاش (Jackson R et al 1993 'Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document, British Medical Journal 307: 107

إنها تبيّن الترابطات association، مروراً بالحقّقين والقراء الناقدين في تقرير ما هو التفسير الأكثر حداثةً بالتصديق.

نُظُمُ الرصد: التيقظ الدوائي

SURVEILLANCE SYSTEMS: PHARMACOVIGILANCE

يصل الدواء إلى السوق بعد معرفة مقدار كبير عن فعاليته العلاجية ومقدار أقل نوعاً ما عن مأمونيته ضمن شروط استعماله في أعداد ضخمة من المرضى بحسب الأمراض التي يتناولون أدوية أخرى من أجلها. يشير مصطلح التيقظ الدوائي إلى عملية الاستعراف والاستجابة لمسائل المأمونية الدوائية من خلال التحري في المجتمع عن التأثيرات الضائرة للدواء عادةً. ولقد ازداد تطور النظم المعقدة وعلى مدى سنين عديدة لتوفير الإشراف على الأدوية في مرحلة ما بعد التسويق. ويجري دعم هذه النظم بقوة بوساطة الحكومات لفهم الأسباب. ولذا جرى وضع هذا الموقف:

- يمكن تطبيق أربعة أنواع منطقية على رصد مأمونية الدواء:
- محاولة المتابعة الأترابية الكاملة لمستخدمي الدواء (الجديد) مادام يعتقد أن امتلاك المعلومات الكافية ضرورياً.
- إنحاز دراسات خاصة في مناطق يمكن التكهن بأنها تعطي معلومات مفيدة.
- محاولة كسب الخبرة من التبليغ النظامي عن التفاعلات الدوائية الضائرة المتوقعة من المهّن الطبية أثناء الاستعمال السريري النظامي للدواء.
- فحص اتحاضات المرض في ما يخص السببية المتعلقة بالدواء³⁶.
- كثيراً ما يستند الإشراف على مأمونية الدواء إلى تقنيات علم الأدوية الوبائي التي تتضمن:

التبليغ الطوعي Voluntary reporting يجري تزويد الأطباء والمرضات والصيادلة ببطاقات لتسجيل التفاعل الضائر المتوقع من الأدوية. ويدعى في المملكة المتحدة UK،

من الانضمام الخثاري، أي من العمر نفسه، ورقم الولادة party نفسه وعادات التدخين نفسها، ومن المقبولات بالمستشفى لأسباب أخرى، أو من سجلات الرعاية الأولية. ويجري كذلك أخذ القصة الدوائية كاملةً من كل مجموعة، أي تجري متابعة الاستعدادات المسبقة للمجموعتين لتحديد التناسب (الأنطاد) في كل مجموعة، والذي اتّخذ العامل المشبه به في هذه الحالة، وهو حبة pill مانع الحمل الفموي.

يتطلب استقصاء السؤال في حالة الانضمام الخثاري وحبة مانع الحمل المؤلفة من الإستروجين والبروجستوجين بوساطة وسائل دراسة الأثر ذات الشاهد، أعداداً ضخمة من الأفراد³⁴ (بعد الأثر الضائر غير شائع والحمد لله) ومتابعة على مدى سنوات. ويتطلب استقصاء السرطان والحبة المانعة للحمل بوساطة الدراسة الأترابية ذات الشاهد متابعة مدتها 15 - 10 عاماً. ولكن يمكن إجراء دراسة الحالة ذات الشاهد سريعاً؛ حيث تملك مزنة البدء بعدد أقل بكثير من الحالات المرضية (مئات)؛ ولكنها تملك سيئة في أنها تتابع الأشخاص بطريقة ارتدادية وقمة شك دائم بوجود تحيزات غير معروفة ولا يمكن تجنبها في انتقاء كل من المرضى والشواهد. ومرة ثانية هنا، يُحسّن التكرار في المستقبل للدراسات لتعزيز الثقة في النتيجة على نحو كبير، وعندما تكون النتائج نفسها.

وأما السيئة الرئيسية في دراسة الحالة ذات الشاهد فهي أنها تتطلب فرضية محدّدة (واضحة) أو شك في السببية. أما الدراسة الأترابية من ناحية ثانية فلا تتطلب ذلك؛ يمكن متابعة الأشخاص "لرؤية ما يحدث" (حتى السجّل). ولا تُبرهن دراسات الحالة ذات الشاهد على التسبب³⁵ causation. إذ

³⁴ طوّعت الكلية الملكية للممارسين العامين في المملكة المتحدة 23000 امرأة تستعمل الحبوب pill و23000 امرأة كشواهد عام 1968 وصدر التقرير في عام 1973. فوجد ما يقارب الصعف في وقوع الخثار الوريدي عند اللواتي يستعملن الحبة pill التوليفية (وقد جرى إقصاء جرعة الإستروجين بعد هذه الدراسة).

³⁵ تُعَدّ الدراسات الأترابية التحريية (التحارب للمثناة ذات الشواهد) على أرضية واسعة في ما يتعلق بالتسبب ويسعي وجود فرق مهجي واحد فقط بين المجموعات في الدراسة الأترابية التحريية (أي المعالج قيد الدراسة). بينما قد تختلف المجموعات على نحو مهجي في عدة طرق في

دراسات الحالة ذات الشاهد

³⁶ Edwards I R 1998 A perspective on drug safety. In: Edwards IR (ed) Drug Safety Adis International Auckland, p xii

بنظام "البطاقة الصفراء" وتُقارن لجنة مأمونية الأدوية Committee on Medicines النتائج فتُنصَح وكالة ضغط الأدوية Medicated Control Agency الحكومية. وتجري التوصية بهذا من أجل:

- الأدوية الأحدث newer: ينبغي التبليغ عن جميع التفاعلات المتوقعة، أي عن أي حدث صائر أو غير متوقع، مهما كان صغيراً مما قد يُعزى إلى الدواء.
- الأدوية المُتَحَرِّة established: ينبغي التبليغ عن جميع التفاعلات الخطيرة المتوقعة، حتى عندما يكون التأثير مُدْرَكاً جيداً.

يعتمد هذا النظام حتماً على البديهة والإدارة من الذين يسألون عن الاستجابة. وتوحي المسوح بأنه يجري التبليغ عن أكثر من 10% من التفاعلات الخطيرة. ويُعدّ التبليغ الطوعي فعّالاً في استعراف التفاعلات التي تظهر بعد بدء المعالجة القصيرة، أي على توفير الإنارات warning الباكرة عن سمية الدواء. وهكذا يُعدّ خطأً أولياً في الإشراف في مرحلة ما بعد التسويق. وعلى كل حال، يُعدّ التبليغ منحصفاً عن التفاعلات ذات الكمون الطويل الأمد، مثل خلل الحركة المتأخرة tardive dyskinesia بسبب الاستعمال المزمّن لمضاد الدهان neuroleptic. وقد يتحرّى هذا النظام أُنْدَرُ الأحداث عندما لا يملك تحديداً للحساسية الكمية، ومثال ذلك، تلك الأحداث ذات الوقوع 1:10000 - 1:5000. وعلى كل حال لا يُعوّل على النظم الطوعية في تقييم وقوع التفاعلات الضائرة، حيث يتطلّب ذلك المعدّل المرتفع في التبليغ (اليسّط أو صورة الكسر) ومعرفة معدّل استعمال الدواء (المقام أو القاسم أو مخرج الك. ر.).

رصد حدث وصف الأدوية Prescription event monitoring يُعدّ هذا شكلاً من دراسة المشاهدات الأترابية حيث يجري جمع الوصفات للدواء (ولتقل 20000) (يُعدّ هذا عملياً في المملكة المتحدة بوجود الخدمات الصحية الوطنية، حيث تُرسَل الوصفات إلى مرجعية مركزية منفردة للتسعير والدفع للصيديلي). ويُرسَل الوصاف استبياناً يسأل عن تبليغ

جميع الأحداث التي حصلت (وليس التفاعلات الضائرة المتوقعة فحسب) بدون الحكم على المُسَبِّب. وهكذا "تُعدّ الساق المكسورة حدثاً. فإذا ترابعت الكسور أكثر مع هذا الدواء فقد تكون سبب نقص ضغط الدم hypotension وتأثيرات على الجهاز العصبي المركزي CNS أو بسبب مرض استقلابي³⁷". يمكن إجراء الدراسات الاستباقية prospective والاستعادية retrospective بواسطة ربط الممارسة العامة وسجلات المستشفى وشهادات الوفاة، كما يمكن تحرّي التأثيرات غير المتوقعة. ويمكن استعمال رصد حدث الوصفة روتينياً للأدوية المرخصة حديثاً، ولأسيما الأدوية التي يجري وصفها كثيراً في الممارسة العامة، ويمكن غرسها بسرعة كذلك استجابةً لزيادة الشك، ومثال ذلك، التقارير العفوية.

يسمح ارتباط السجل الطبي Medical record linkage بالحاسوب لأحداث الحياة والصحة في المجتمع (الولادة، الزواج، الوفاة، القبول في المستشفى) للربط مع تاريخ استعمال الدواء. ويجري تطوير هذا على قدر ما تسمح به الموارد. ويتصمّن رصد حدث الوصفة (الوارد سابقاً). وتُعدّ قاعدة معطيات بحوث الممارس العام General Practitioner Research Data Base في وكالة ضغط الأدوية Medicines Control Agency أضخم طريقة لارتباط السجل الطبي في المملكة المتحدة.

الإحصاءات السكانية Population statistics ومثال ذلك، سجلات العيوب الولادية وسجلات السرطان. ولا تُعدّ حساسة ما لم يكن الحدث المُحرّض بالدواء ملحوظاً بقوة أو كثير التكرار. ويمكن البدء بدراسات الحالة ذات الشاهد ودراسات المشاهدات الأترابية ذات الشاهد عندما توفّر الشكوك.

قوة البينة STRENGTH OF EVIDENCE

يُوصف عدد من أنماط الاستقصاء السريري في هذا الفصل وفي أمكنة أخرى من هذا الكتاب. ويُعدّ الحكم على

³⁷ In man W H W et al 1998 Prescription - event monitoring. In: In man WHW (ed) Monitoring for drug safety 2nd edn MTP, Lancaster, p217

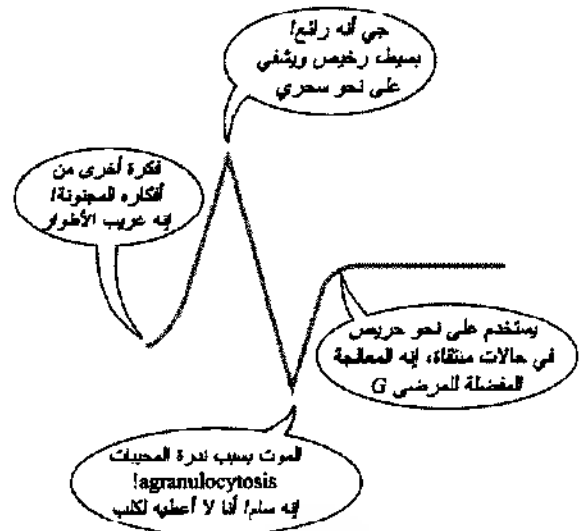
GUIDE TO FUTURE READING

- Biomarkers Definitions Working Group 2001
Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 69: 89-95
- Bland J M, Altman D G 2000 Statistical notes. The odds ratio. *British Medical Journal* 320: 1468
- Chalmers I 1995 What do I want from health research and researchers when I am a patient? *British Medical Journal* 310: 1315-1318
- Chatellier G et al 1996 The numbers needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *British Medical Journal* 312: 426-429
- Doll R 1998 Controlled trials: the 1948 watershed. *British Medical Journal* 317: 1217 (and following articles).
- Egger M et al 1997 Meta-analysis. Principles and practice. *British Medical Journal* 315: 1533-1537 (See also other articles in the series entitled 'Meta-analysis'.)
- Emanuel E J, Miller F G 2001 The ethics of placebo-controlled trials — a middle ground. *New England Journal of Medicine* 345: 915-919
- Greenhalgh T 1997 Papers that report drug trials. *British Medical Journal* 315: 480-483 (See also other articles in the series entitled 'How to read a paper'.)
- Hróbjartsson A, Gøtzsche P C 2001 Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *New England Journal of Medicine* 344: 1594-1602
- Kaptschuk T J 1998 Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet* 351: 1722-1725
- Levy G 1992 Publication bias: Its implications for clinical pharmacology. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 52: 115-119
- Lewis J et al 2002 Placebo-control led trials and the Declaration of Helsinki. *Lancet* 359: 1337-1340
- Pogue J, Yusuf S 1998 Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 351: 47-52
- Silverman W A, Altman D G 1996 Patients' preferences and randomized trials. *Lancet* 347: 171-174
- Sibbald B, Roland M 1998 Why are randomised controlled trials important? *British Medical Journal* 316: 201 (See also subsequent articles in this series entitled 'Understanding controlled trials'.)
- Urquhart J 2001 Demonstrating effectiveness in a post-placebo era. *Clinical Pharmacology and*

قوة البيئة الناشئة عن الأبحاث المختلفة للدراسة الوثيق الصلة بوضوح باتخاذ القرارات السريرية عن مساق الفعل العلاجي. وحرى تلخيص ذلك كما يلي، مُنظماً وفق المرتبة³⁸.

1. المراجعات المهيمنة وتحليل ميتا.
2. التجارب المعشاة ذات الشواهد، مع نتائج محدّدة (فواصل الثقة لا تتراكب مع عتبة التأثير المُعتدّ سريرياً).
3. التجارب المعشاة ذات الشواهد، مع نتائج غير محددة (الفرق الذي يوحي بتأثيرات معتدّة سريرياً، ولكن بدون فواصل ثقة متراكبة مع عتبة هذا التأثير).
4. الدراسات الأترابية Cohort studied.
5. دراسات الحالة ذات الشاهد Case-Control studies.
6. مسوحات المقطع العرضي Cross-sectional surveys.
7. تقارير الحالات Case reports.

في الاستنتاج³⁹ IN CONCLUSION



الشكل 4.4: التدبب أثناء تطوير الدواء⁴⁰.

³⁸ Guyatt G H et al 1995 *Journal of the American Medical Association* 274: 1800

³⁹ بالإذ من Dr Robert H Williams and the Editor of the *Journal of the American Medical Association*

⁴⁰ "نصف هذا الدواء الجديد بسرعة طالما يُعدّ فعالاً" Richard Asher.

Clinical pharmacology with confidence [intervals].
British Journal of Clinical Pharmacology 37: 309

Therapeutics 70: 115–120
Waller P C, Jackson P R, Tucker G T, Ramsay L E 1994

Official regulation of medicines

التنظيم الرسمي للأدوية

الجودة أيضاً، إلى التفتيش كلما تبدلت الممارسات الصناعية. تمتلك السلطات التسويقية MAH's دوافع ربح قوية في صنع المطالبات claims حول أدويتهم. وتستطيع الحكومات فقط توفير الضمان عن جميع هذه المظاهر أثناء حياة الدواء، (بقدر ما يمكن توفيره).

إن مبادئ التنظيم الرسمي (القانوني) للأدوية هي:

• لا تسوق الأدوية بدون الترخيص المسبق من الحكومة.

• يُمنح الترخيص على أساس من التقييم العالمي¹ التالية:

- **المأمونية safety**، في ما يتعلق باستعماله: يُعدّ التقييم عند نقطة التسويق احتياطياً إذ يُتابع في المجتمع بوساطة برنامج التيقظ الدوائي pharmacovigilance.

- **النجاعة efficacy**، (وعادة ما تتضمن الآن جودة الحياة) - **الجودة quality**، أي النقاوة purity، والثبات stability (الحياة على الرف)

- **الإمداد supply**، أي فيما إذا كان الدواء ملائماً لتوفيره على نحو مقيّد إلى العموم أو أنه ينبغي تقييده للبيع من خلال الصيدليات أو بوصفات الأطباء؛ ما هي المعلومات

¹ باستثناء حالة الأدوية العشبية الشعبية (والتي يمكن أن تكون غير فعالة و/أو غير خطيرة)، وكذات مواد أخرى مستخدمة في "الممارسات المشروعة" في الطب المتعمّم، والتي لا يمكن تلبية هذا المتطلب لأجلها. عندما وجدّ المنظّمون الرسميون أنفسهم بين "صخرة" المحافظة على المبادئ العلمية و"المكانة الصعبة" لقدسية الأدوية المسوّمة المألوفة من الجمهور (استحالة سياسية)، تفاعلوا بما يتفق مع التقاليد العليا مهتهم كموظفين حكوميين مدنيين. ولقد أُنشِروا مزيجاً توفيقياً من التنظيمات التي أعيد تفسيرها مع لصاقة توصيحية تحذيرية سمح باستمرار بيع هذه المسحات بدون تغليف للجمهور أو خداعه، وهذا ما يؤمل به.

الملخص

يصف هذا الفصل خلفية عن التساؤل حول ضرورة تنظيم استعمال الأدوية والإمداد بها، وما الطرق التي يجري بها تدبير هذه العمليات.

- أسس التنظيم: المأمونية، والنجاعة، والجودة، والإمداد.
- الجهاز التنظيمي للأدوية الحالية.
- متطلبات الأيام الحاضرة.
- الأدوية المروّرة (المزيفة) Counterfeit drugs.
- الملحق Appendix: كارثة الثاليدوميد thalidomide.

أسس التنظيم Basis for regulation

إن الأطباء والمرضى ليسوا بموضع اتخاذ القرار بأنفسهم حول الأدوية التي يستعملونها، أي ما هو الدواء الذي يعدّ نقياً Pure وثابتاً stable، وفعالاً effective، ومأموناً safe.

مهمّ يحتاجون لضمان أن الأدوية التي تُقدّم لهم تلبّي هذه المتطلبات وتُدعم بالمعلومات التي تسمح بالاستعمال الأمثل. وتُستخرج المعلومات عن الأدوية واستعمالها من التاريخ، وثمة إيجاب على حاملي التراخيص بالمراجعة المستمرة لتراخيصهم ولاسيما ما يتعلّق بالمأمونية safety. وتستطيع السلطات التسويقية Marketing Authorisation Holders (MAH)، أي الشركات الصيدلانية أيضاً تبديل النظرة الخاصة للنجاعة efficacy في ترخيصهم؛ ومثال ذلك، الاستطابات الجديدة، وتوسيع المجموعات العمرية، أو تعديل معلومات المأمونية ومثال ذلك، إضافة تحذيرات warning جديدة، أو موانع استعمال contraindications جديدة. وقد تحتاج مظاهر

الأساسي في حقل الأدوية مع تشعب الأدوية التخليقية عندما توسع دستور الأدوية⁴ المؤلف والشعبي ببطء ومن ثم تسارع كثيراً في منتصف هذا القرن.

أجيز أول قانون تنظيمي شامل والذي تطلب اختار ما قبل التسويق، في الولايات المتحدة الأمريكية عام 1938، عقب وفاة ما يقارب 107 أشخاص بسبب استعمال دي إيثيلين غليكول diethylene glycol (مُكوّن في مانعات التجمّد) كمذيب من أجل تحضير سائل ثابت من سلفانيلاميد sulphanilamide لمعالجة العدوى⁵ infections الشائعة. لقد كان تناوله من قبل الأطفال ملائماً؛ كانت سمية الإيثيلين غليكول (العصية المركزية CNS، الكلوية الكبدية) معروفة مسبقاً. وكانت "اختبارات" ما قبل التسويق فقط لأجل المظهر، والعبير fragrance والنكهة flavour. كانت الإجراءات متوافقة مع القانون القائم آنذاك في الولايات المتحدة الأمريكية. إذ قال رئيس الشركة أنه كان آسفاً لأجل الوفيات ولكنه لم يشعر بالمسؤولية.

لم تتعلم الدول الأخرى الدرس المتاح في الولايات المتحدة الأمريكية فكانت كارثة الثاليدوميد thalidomide عام 1961 (الفصل 5، الملحق) عبرةً لجعل جميع الحكومات في العالم تبدأ مراقبة شاملة لجميع مظاهر إدخال الدواء والمطالبات العلاجية والإمداد، أما الحكومات النسي كان لديها مسبقاً بعض نظم المراقبة فقامت بتقويتها.

كانت النتائج المباشرة في المملكة المتحدة اثنتين، إنشاء مخطط التبليغ التلقائي عن التفاعل الدوائي الضار (نظام الطاقة الصفراء) والتشريعات لتوفير التضيق التنظيمي لمأمونية الأدوية

⁴ دستور الأدوية Pharmacopoeia. كتاب (رسمي عادةً) يدرج أسماء الأدوية، واستعمالاتها، ومعايير شواهدا.

⁵ تقرير من أمانة سر الزراعة المحال استجابةً لقرارات من مجلس النواب والشيوخ (USA). Journal of the 1937 American Medical Association 111:583, 919. يوصى بقراءتها. وحدثت أزمة مشهدة بين عامي 1990 - 1992: أبطر أيضاً Hanif M et al 1995 Fatal renal failure caused by diethylene glycol in paracetamol elixir. Bangladesh epidemic. British Medical Journal 311:88

ملاحظة: الذي إيثيلين غسكون الرخيص الثمن

المطبوعة المتوجبة على الشركة البائعة للدواء (الصفحة، والورقات/النشرات leaflets)

- يضع الترخيص مواصفات الاستطبانات السريرية التي يمكن تعزيزها لفترة محدّدة (5 سنوات)، ويمكن تجديدها حسب الطلب.
- قد تأمر السلطة التنظيمية بسحب الدواء من السوق في أي وقت لسبب وجيه.
- يمكن تغيير الترخيص بطلب من السلطة التسويقية MAH بما يتماشى مع أقسام النجاعة، والمأمونية والجودة عند تاريخه الحديدي.

يطلب المصنعون والمطورون ببساطة بأن يجري إخبارهم عن المواد التي يجري تنظيمها والتي لا يجري تنظيمها² وما أنواع المعطيات ومقاديرها التي تمل لإقناع السلطة التنظيمية في الموافقة على طلب التسويق (الترخيص) لأي غاية طبية. باختصار، يهدف تنظيم الأدوية إلى توفير تقييم موضوعي وصارم وشفاف للنجاعة والمأمونية والجودة بغرض حماية الصحة العمومية وتعزيزها ولكن بدون إعاقة الصناعة الصيدلانية. وتستحق شدة المصالح القائمة بين المنظم والمنظم³ التقدير والإعجاب.

الخلفية التاريخية HISTORICAL BACKGROUND

توازّت في بداية القرن العشرين بداية التدخل الحكومي

² من الواضح أنه ستسحب جدولة المواد التي سيتم تنظيمها إذا توجّب على أحد ما يوماً ما الاختيار تخليقها. لذلك يستند التنظيم إلى إمداد "المنتجات الطبية"، أي نظم المواد وفقاً لاستعمالها المقترحة؛ يجب تعريفها بطريقة معاروم التحدي (التحريض) القانوني (أو اللغة المنظمة المكلفة/القانونية جدل) لقد اكتسب المصطلحات التالية قبولاً غير رسمي لأجل "مواد بين يور/على الحدود" (التي قد نظم أو لا تُنظم): الصناعة الغذائية nutraceutical: غذاء أو جزء من غذاء يوفر منافع دوائية، والصناعة الترويقية (التجميلية) cosmeceutical: المستحضر الترويفي (التجميلي) الذي يمتلك أيضاً استعمالاً دوائياً.

³ على الرغم من أن كثيراً من الأطباء قد يردون "الأفكار التعديمية" البيروقراطية، فإن التنظيم يوفر خدمة هامة ويُعد وسيلةً ينبغي للأطباء «ملاك بعض الناصر في عملها، إذ إن بعض المشكلات الحقيقية جداً حرت مواجهتها من قبل موظفي الحكومة العموميين الذين يحاولون العمل الحيد بدون إحاطة يفقدون وظائفهم

وجودها ونجاحاتها من خلال النظم المعيارية والمرجعية والتبقيظ الدوائي pharmacovigilance والتفتيش (Medi-inspection (cines Act 1968). وكان إنجاز لجنة مأمونية الأدوية-Comm ittee of Safety Medicines معلماً إضافياً لنصح السلطة المرخصة Licensing Authority في المملكة المتحدة. وعلى الرغم من هذه النظم الواقعة حدثت كوارث دوائية أخرى. ففي عام 1974 جرى سحب البراكتولول practolol العامل المحصر - للمبتا B بسبب التلازمة النادرة ولكن الوخيمة المؤثرة على العينين ونواحي مخاطية جلدية أخرى في الجسم (غير متحرّية عنها بواسطة الاختبارات على الحيوانات). وفي عام 1982 وُجد أن النوكسابروفين، benoxaprofen، الدواء المضاد للالتهاب غير الستيرويدي، بسبب آثاراً ضائرة خطيرة تتضمن انعكاس الظفر onycholysis والتحسس الضوئي photosensitivity عند المرضى المستين. ولقد جرى إدخال جهاز التنظيم الأوروبي European regulatory system الجديدة عام 1995.

الأجهزة التنظيمية الحالية للأدوية

CURRENT MEDICINES REGULATORY SYSTEMS

تمتلك جميع الدول التي تُرخّص فيها الأدوية للاستعمال جهازاً تنظيمياً. من وجهة نظر السلطة المرجعية التسويقية MAH (الشركة الصيدلانية) الساعية إلى حقوق التسويق عبر العالم، فيجب أن تلبى متطلبات برامج هيئات التنظيم التي تتضمن إدارة الأغذية والأدوية Food and Drug Administration (FDA) للولايات المتحدة USA، ووكالة تقييم الأدوية الأوروبية European Medicines Evaluation Agency (EMA) للاتحاد الأوروبي ومكتب الشؤون الصيدلانية اليابانية Japanese pharmaceutical Affairs Bureau. وتبقى الهيئات التنظيمية الوطنية لأعضاء الاتحاد الأوروبي الإفرادية في مكانها وتعمل مع وكالة تقييم الأدوية الأوروبية EMA. تُمنح التراخيص الوطنية من خلال الولايات الأعضاء إفرادياً وتحافظ على مسؤولية خاصة بمسائل الصحة العمومية في دولها الذاتية ويُعدّ هذا التقدير والاحترام

للنظام في أوروبا هاماً. فحتى عام 1995 كانت طلبات الترخيص من هذه السلطات (المرجعية) الوطنية منفصلة. وكان هذا مضيعةً ضخمة للوقت والقدرة البشرية، إذ كان على مطوّري الدواء تكييف بحوثهم وبرامج التطوير السريرية لتلبى المتطلبات الوطنية المتنوعة (البيروقراطية عادةً). وبالإضافة لدخول النظام الأوروبي، فقد تمّ أيضاً إنجاز تجانس هام في الممارسات والإجراءات على مستوى الكرة الأرضية (ولاسيّاً أوروبا، واليابان، والولايات المتحدة USA) من خلال مؤتمرات المحانسة الدولية International conference on Harmonisation (راجع الفصل 4، الهامش 4). يمكن ترخيص الأدوية في الاتحاد الأوروبي بثلاث طرق:

- يُسَمَحُ بالإجراء المركزي بتقديم الطلبات مباشرة في وكالة تقييم الأدوية الأوروبية EMA ثم تخصص للتقييم في إحدى الحكومات الأعضاء (المقرّر rapporteur). بمساعدة حكومة عضو أخرى (المقرر المساعد co-rapporteur).
- ويعدّ هذا الأسلوب إرماً لمنتجات التكنولوجيا أي البيولوجية واختيارياً للمنتجات الدوائية الجديدة.

- تسمح إجراءات الاعتراف المتبادلة وغير المركزية لطالبي الترخيص بتسمية إحدى الحكومات الأعضاء (تُعرف الحكومة العضو المرجعية)، التي تُقيم الطلب وتطلب الرأي من دول أعضاء أخرى (معنية). وسيبقى مع هذا الترخيص اعترافاً متبادلاً تلقائياً في هذه الحكومات الأخرى ويوفر الموافقة التي يتم إيصاها بين هذه الحكومات. وهناك إجراء تحكيمي لحل النزاعات.
- يمكن للمنتج الذي يَسوق في دولة مفردة أن يُطبّق ترخيصه من خلال الأسلوب الوطني لكل دولة.

تتصرف الأنظمة الأوروبية وفقاً لمطوط رمنية مقيدة وإجراءات مكتوبة وثمة إجراءات موضوعة للتداول مع الخلافات بين الحكومات الأعضاء وحقوق الاسصاف للطلبات ضد رافض الترخيص.

وبعد ترخيص الدواء للبيع عبر إحدى الإجراءات السابقة يبقى مُستقبل future حياته التنظيمية ضمن ذلك الإجراء. ومُرَجَّح التراخيص كل 6 أشهر في السنتين الأوليتين ثم سنوياً

المتطوعين البشر في ما يتعلق بالهزائن الدوائية وقابلية التحمل tolerability (الإعفاء من التجارب السريرية Clinical Trail Exemption أو إجراء CTX). ويمكن البدء بالدراسة ما لم تعترض وكالة مراقبة الأدوية MCA في خلال 35 يوماً. ومن المظاهر الإضافية الهامة في التنظيم (ورما اللاتنظيم) في المملكة المتحدة أنه لا يُطلب الترخيص authorisation بدء التجارب مع الدواء الجديد المحتمل على المتطوعين الأصحاء على الرغم من أن موافقة لجنة مراعاة الأخلاقيات المحلية مطلوبة. وقد وُفّر هذا حافزاً لاستقصاء الدواء الجديد على البشر، ولكن مراسيم الاتحاد الأوروبي، عندما تطبق، ستزيل هذه الحريّة، وستتطلب موافقة تنظيمية مسبقة لجميع التجارب السريرية، أي التي تتضمن المرحلة 1.

مراجعة تنظيمية لطلب الدواء الجديد REGULATORY REVIEW OF A NEW DRUG APPLICATION

- تتطلب السلطة المرجعية التنظيمية للدواء ما يلي:
- الاختبارات ما قبل السريرية Preclinical tests
 - اختبارات تنفذ على الحيوانات للسماح ببعض التكهّن prediction عن النجاعة الكاملة والأمنية في البشر (راجع الفصل 4).
 - ضبط الجودة الكيميائية والصيدلانية، ومثال ذلك، النقاوة، والثبات stability، والتركيب formulation.
- الاختبارات السريرية (البشر) (المراحل 1، 2، 3) Clinical (human) test (Phases 1, 2, 3)
 - قد تستغرق العملية الكاملة الموثوقة للمراجعة التنظيمية لدواء جديد (كبان كيميائي جديد) عدة أشهر.
- معرفة الأثر البيئي للصناعات الصيدلانية Knowledge of the environmental impact of pharmaceuticals
 - تتوقع السلطات والمرجعيات التنظيمية من المصنّعين أن يواجهوا هذا المعنى عند تقديم طلب تسويق كيانات كيميائية جديدة. وتتضمن المظاهر الصناعية (التلوث الكيميائي) وتوضيب الأدوية packaging (رمي الفضلات)، والتلوث من الاستعمال المباشر immediate، ومثال ذلك

حتى 5 سنوات ثم يُحدّد بالتتابع بفواصل 5 سنوات. ويُعدّ تجديد الترخيص مسؤولية حاملي السلطة التسويقية MAH على نحو رئيسي ولكنه يتطلب الإثبات من السلطة المرجعية التنظيمية. وهذه فرصة للسلطة التسويقية MAHs للمراجعة، ولاسيما مفاهيم الأمانة لجعل الترخيص في خط مع الممارسة السريرية الحالية ويجب أن تحرّ أي تعرّات على التراخيص بالتوافق مع الترخيص الأصلي (الأمانة)، النجاعة أو الجودة، راجع ما سيأتي) ويجب أن تُدعم بالمعطيات التي يمكن أن تكون أساسية لأجل الاستطباب الرئيسي.

المتطلبات Requirements

ترخيص التجارب السريرية في المملكة المتحدة

AUTHORISATION FOR CLINICAL TRIALS IN THE UK

أُكِّد مرسوم الأدوية لعام 1968 على المصطلحات التي يمكن وفها لاستقصاءات الدواء الكامن والجديد أن تُجرى على البشر. ولا تملك السلطة المرجعية المرخصة متطلبات قاسية في ما يتعلق بجميع المعطيات الواجب توفيرها قبل إمكانية إعطاء الترخيص للتجربة السريرية للدواء الجديد. وقد تُرك هذا إلى حكم مقدّم الترخيص ولكنه يتضمن دائماً بروتوكولاً مفصلاً عن التجربة السريرية وحيوانات التجربة الداعمة في علم الأدوية والسموم.

تُنصَح وكالة مراقبة الأدوية MCA بخبرات حبر مُستقل، تتوضع في لجنة أمانة الأدوية Committee on Safety of Medicines ولجاءها الفرعية في ما يتعلق بمسألة التطبيق. فإذا كان الرأي إيجابياً تعطى شهادة التجربة السريرية Clinical Trial Certificate (CTC) (صالحة لمدة سنتين، وقابلة للتجديد) ويمكن البدء بالتجربة. وعندما تكون معطيات التجربة السريرية عن الدواء موجودة مسبقاً، يمكن تسريع الإجراءات عبر تقديم الملخص ما قبل السريري ومعطيات

⁶ تتكون السلطة المرجعية المرخصة من الوزارات المسؤولة ووكالة مراقبة الأدوية Medicines Control Agency (MCA) أي السلطة التنفيذية في قسم الصحة.

إرشادهم من قبل لجان خبيرة مستقلة ومتنوعة (راجع ما سبق).

عندما ما يمنح الدواء الجديد الترخيص التسويقي فإنه يُعترف به كدواء medicine من خلال نقاد مستقلين وسيكون هناك ابتهاج بين أولئك الذين أنفقوا سنوات كثيرة في تطويره ولكن الاختبار لا يتهى؛ فالاختبار الأقوى من جميع الاختبارات يكون قد بدأ تقريباً. فسوف يستخدم عند جميع أنواع البشر من جميع الأعمار والحجوم والذين يمتلكون جميع أنواع الشروط أو الحالات الأخرى. ولا يمكن الإشراف على استعماله مطولاً بعد اليوم. وسوف يصفه الأطباء ويستعمله المرضى على نحو سليم وحاطي. وسوف يكون له تأثيرات لم تكن معروفة مسبقاً. وسوف يؤخذ بجرعة مُفرطة overdose. وسيجد مكانه في المداواة therapeutics، من خلال مقارنات ممتدة مع الأدوية الأخرى المتاحة للأمراض نفسها. يمكن إثبات فعالية الأدوية المستخدمة للوقاية من المراضة morbidity الطويلة الأمد (مثل، السكتة stroke في مرضى فرط ضغط الدم) فقط من نتائج التجارب التي عادة ما تعدُّ باهظة الثمن جداً من البداية وإلى أن يُضمن تسويق الدواء. ويتطلب تأثير الدواء في الوقاية من الوقوعات occurrences النادرة آلافاً كثيرة من المرضى؛ ودراسات أكثر من المعتاد أثناء التطوير. وعلى نحو مشابه، لا يمكن تجري الأحداث الضائرة البادرة قبل التسويق، ومن غير الأخلاقي تعريض أعداد ضخمة من المرضى في التجارب السريرية للدواء الجديد لأسباب المأمونية safety على نحو صرف⁸.

المسؤوليات بعد الترخيص

Postlicensing responsibilities

كثيراً ما تهتم الشركة الصيدلانية في كسب الاستعمال المنتشر والسرعة قدر الإمكان، استناداً إلى مجاعة efficacy الدواء المثبتة في التجارب قبل التسجيل. وتولي السلطات

⁸ لا يتناول المرضى الداخليين إلى التجارب السريرية الدواء الجديد على أنه قد يكون الأفضل لهم؛ وفي الواقع يجري تعيين النصف (عادةً) عشوائياً من أجل الفعل placebo أو لعامل بديل. ويبقى للأطباء استعمال الدواء بعد التسويق فقط عندما يعتقدون أنه أحسن من البدائل الأقدم (في النجاعة والمأمونية والملائمة أو التكلفة).

مضادات الميكروبات، والاستعمال الآجل، أي الأدوية أو المستقبلات الدخلة في سلسلة العداء أو الماء، عندما يكون الاستعمال جسيماً، ومثال ذلك، الهرمونات.

مراجعة تنظيمية Regulatory review

باستعمال أحد الأجهزة التنظيمية الموصوفة سابقاً، من الطبيعي أن تقوم إحدى السلطات أو المرجعيات بمراجعة من مرحلتين:

1. فحص المعطيات قبل السريرية لتعيين فيما إذا كان الدواء مأموناً على نحو كافٍ لاحتباره من أجل النجاعة العلاجية البشرية (التكهنة).
2. فحص الدراسات السريرية لتعيين ما إذا تم إظهار أن الدواء فعال علاجياً مع المأمونية الملائمة لاستعماله⁷.

إذا كان القرار مُحبذاً، يجري منح الدواء ترخيصاً للتسويق (لمدة 5 سنوات: قابلة للتجديد)، مما يسمح بتسويقه لاستعمالات علاجية نوعية. ويجب أن تُرضي هذه السلطة نفسها من حيث كفاية المعلومات الواجب توفيرها للوصافين في ملخص مواصفات Summary of Product Characteristics (SPC) وأيضاً في ورقات (كراسة) معلومات المريض Patient Information Leaflet (PIL).

يجب أن تجري الموافقة على ورقة leaflet معلومات المريض PIL أيضاً من قبل السلطة المرجعية المُرخّصة، وأن تُصنّف بوضوح مُلخص مواصفات المنتج، وأن تكون شاملة ومفهومة للمرضى والمهنيين. وعندما يمتلك الدواء مزية خصوصية، ولكنها مصحوبة مع اختطار خاص فقد تفرص فيود على ترويجه واستعماله، ومثال ذلك، الازوتريتيسون isotretinoin والكورارين clozapine.

يتمحور قرار موافقة السلطة التسويقية على إجراء تقييم بواسطة كادر طبي مهني وعلمي وإحصائي وصيدلاني، في إحدى الوكالات الوطنية. ويستخدم هذا الكادر كموظفين حكوميين مدنيين ضمن وكالة مراقبة الأدوية MCA ويجري

⁷ يُملى الحس العام (الشائع) أن ما هو "مأمون" في المصطلحات التنظيمية لأجل اضطرابات الدم leukaemia قد لا يكون "مأموناً" من أجل القلق anxiety.

الحوسبة Computerised record linkage schemes الموجودة في الولايات المتحدة، وكذلك معطيات بحوث الممارسة العامة في المملكة المتحدة UK General Practice Research Database في وكالة مراقبة الأدوية MCA. تملك جميع هذه النظم قدرة هامة في الحصول على معلومات عن أعداد ضخمة جداً من المرضى 10000 - 20000 في دراسات المشاهدات الأترابية observational cohort ودراسات الحالة ذات الشاهد Case-control studies التي تُكْمِل نظام التبليغ العفوي بالتقارير (راجع الفصل 4).

يركز الانتباه في المملكة المتحدة UK على العديد من الأدوية الجديدة أثناء حضورها لاعتبارات خاصة من قبل السلطات (المرجعية) التنظيمية، بسويق الدواء مع رمز المثلث المقلوب ▼، في كتيبات الوصفات. تبلغ السلطة التنظيمية المعطيات الناتجة حول مأمونية الأدوية إلى الأطباء من خلال رسائل أو نشرات في المجلات، ومن خلال مجلات متخصصة ومثال ذلك، المشكلات الشائعة في التيقظ الدوائي Current Problems in Pharmacovigilance في المملكة المتحدة UK، ولأجل المسائل المهمة جداً من خلال رسائل مباشرة ("عزيري الطبيب")، ورسائل الفاكس أيضاً. ثمة فعاليتان تنظيميتان هامتان أيضاً تؤثران على الأدوية المسوقة وهما:

- التفاوتات (التباينات) حول التراخيص.
- إعادة التصنيفات Reclassifications.

تعدّ التفاوتات Variations تبدلات هامة وعادة ما تثار من الشركات الصيدلانية، ولكن كثيراً ما تُثار من السلطة التنظيمية، عن مفاهيم السحابة efficacy، والمأمونية safety وجودة الدواء. وتكتنف معظم التفاوتات الهامة إضافات على دواعي الاستعمال indications أو تدابير التحريم dosing regimes، أو على التحذيرات warning ومقاطع موانع الاستعمال contraindications في ملخص مواصفات المنتج SPC. وتحتاج للدعم بالية وتمصع للتقييم الرسمي.

يعني إعادة التصنيف Reclassification التبدل في الحالة القانونية للدواء وهي العملية التي يمكن بواسطتها فقط

التنظيمية عناية أكثر بشاكلة (بروفيل) مأمونية safety الدواء، وحماية الصحة العمومية. ويُعدّ التبليغ التلقائي بالتقارير عن الأحداث الضائرة المصدر الأهم عن معطيات المأمونية بعد توفير الدواء في الاستعمال السريري، فهذا التبليغ بالتقارير يولد "إشارات" ويزيد الشك بالأحداث الضائرة الوخيمة غير المتكررة ولكن القوة الناجمة عن الدواء⁹. ويمكن أن يكون برهان العلاقة السببية من الإشارات الفردية صعباً جداً ويعتمد تماماً على عدد هذه التقارير التلقائية وجودتها. تلتقط هذه التقارير في المملكة المتحدة UK من خلال نظام البطاقة الصفراء، والتي يمكن إكمالها بواسطة الأطباء والمرضات أو الصيدلانية. وللدول الأخرى نظمها الخاصة. ولا يمكن المغالاة في تأكيد أهمية تشجيع التبليغ التلقائي الدقيق بالتقارير عن الأحداث الضائرة adverse events.

لا يمكن تنظيم دراسات بعد التسويق (المرحلة 4) عبر التشريعات عموماً، مع أنه يوجد في الاتحاد الأوروبي EU، وفي حالات استثنائية شرط من السلطة المرجعية التسويقية. تستعمل الدلائل الإرشادية الطوعية للموافقة على دراسات ما بعد التسويق بين الصناعة والسلطات التنظيمية. وتتضمن جميع تحارب الشركات الصناعية الراعية الوثيقة الصلة بالمأمونية للدواء المُسَوَّق؛ وتبين بوضوح أنه لا يجب ألا تستخرج مثل هذه الدراسات لغايات الترويج promotion. وقد تُستَعرَف الدراسات الأخرى المستقصية لمأمونية الدواء التي تُضمن مباشرة بواسطة المُصنِّع، من هيئات متنوعة، ومثال ذلك، وحدة بحوث مأمونية الدواء Drug Safety Research Unit (ساوثامبتون)، المملكة المتحدة USA منذ سنوات عديدة. مثل معطيات بحوث الممارسة العامة في المملكة المتحدة (Southampton, UK) باستعمال رصد خُذت الوصفة Prescription-Event Monitoring، ووحدة رصد الأدوية Medicines Monitoring Unit (MEMO) (تايزيد، المملكة المتحدة، Tayside)، واستعمال مخططات روابط السجلات

⁹ Waller P C, Wood SM 1998 Regulatory Aspects of Adverse Drug Reactions In: Davies D M Ferner RE, de Glanville H (eds) Davies's Textbook of Drug Reactions 5th edn, Chapman & Hall Medical, ch3, pp 20-28

لا غلث البدل.

لا تُعنى السلطة الترخيصية في المملكة المتحدة UK بتسعير الأدوية أو مردودها (فعالية تكلفتها). وأما تكلفة الأدوية فتعني جميع الحكومات، كجزء من التكاليف المرتفعة للخدمات الصحية الوطنية. وتُشغل الآن تجربة خطيرة لضبط تكاليف استعمال الدواء بإدخال الدلائل الإرشادية الوطنية حول تدبير المرض (وتتضمن استعمال الأدوية إفرادياً) وتقييم الأدوية الجديدة التي تحقق المردود (فعالية الكلمة)، وذلك من خلال هيئة ممولة حكومياً تدعى NICE (المعهد الوطني للامياز السريري National Institute for Clinical Excellence). ويُتَظَر تأثير توصياتها على الرعاية الصحية، وعلى التكاليف، وعلى استجابة الشركات الصيدلانية

الأدوية المرخصة لدواعي استعمال غير مرخصة

Licensed Medicines for unlicensed indications

قد يصف الأطباء عموماً أي دواء لأجل غاية طبية منطقية¹⁰.

ولكن عندما يستعمل الأطباء الدواء لاستطباب لا يُضمّن رسمياً في ترخيص المنتج (استعمال "خارج نطاق النصفة - off label") يكون من الحكمة التفكير ملياً والاحتفاظ بسجلات خاصة جيدة، لأنه إذا لم يتم إرضاء المريض، فقد يجد الوصافون أنفسهم مضطربين لتبرير هذا الاستعمال في المحاكم. تحمل السجلات التي كُتبت في زمن القرار وزناً جوهرياً ولكن السجلات التي ستكتب فيما بعد تفاقم المشكلة، وتفقد الكثير من قدرتها في الإقناع، وإن السجلات التي تعدّل لاحقاً تكون قاتلة تماماً لأي دفاع

لا يربح المصنعون دائماً الذهاب للمشكلة والإنفاق على الدراسات السريرية الحازمة المطلوبة لتوسيع ترخيصهم ما لم يقوم الاستعمال الجديد بتوليد أرباح هامة ويجري منعهم بالمفانون من ترويج الاستعمال غير المرخص.

تحويل وصف الدواء المتاح مباشرة للعموم من خلال الصيدليات والمتاجر. ويتبع عملية تقييم حازمة مع التشديد الخاص على مفاهيم مأمونية الدواء، ويكشف النصيحة من لجنة مأمونية الأدوية Committee on Safety of Medicines، ويتطلب تدلاً في التشريع (سن القوانين) الثانوي. إن غاية إعادة التصنيف هي السماح بإتاحة أسهل للجمهور العمومي للأدوية الفعالة والمأمونة.

المناقشة Discussion

ربما سدهش من وجوب الإشراف (المراقبة) بعد الترخيص/ التسويق والتيقظ الدوائي Pharmacovigilance. ويبدو أن إحسن العام يُعطي وجوب تعريف مأمونية الدواء وبجاعته تماماً قبل منحه الترخيص التسويقي. تُعدّ التحارب قبل الترخيص مع الإشراف الوثيق محدّدة على نحو شائع لمقات من المرمى وهذا لا يمكن تحنه، لسبب رئيسي هو أن هذا الإشراف الوثيق غير قابل لتطبيق على نطاق واسع ولزمن طويل جداً.

ترداد ضرورة دراسات ما بعد الترخيص لإكمال التقييم الواضح للأدوية بالنسبة لشروط الاستعمال الاعتيادي على نطاق واسع، تُعد هذه البرامج مُعصّلة بعية توسيع إطالة التحارب العلاجية الرسمية.

ويمكن الإحساس أيضاً بمطالبة المطورين على برهان أن الدواء الجديد ليس فعالاً فحسب ولكنه يُحتاج فعلياً في الطب قبل أن يرخص. ولكن الدواء الجديد يجد مكانه فقط بعد عدة سنوات، وسنوات عديدة غالباً، ومن غير العملي ببساطة تأجيل الترخيص على الأرضية، التمويلية. يستحسن أن لا يكون الأمر هكذا، لكنه كذلك. إن "عبارة يحتاج need" غير عملية عموماً في الترخيص إذا كان على مطوري الدواء أن يقولوا في هذه المهنة لأنّ دراسات المعالجة المقارنة comparative للدواء الجديد مع الأدوية الموجودة لا تُطلب لأجل الترخيص في الدول التي تملك صناعة صيدلانية مستندة إلى البحوث. على كل حال، تُعد "عبارة يحتاج need" ملائمة في الدول الفقيرة اقتصادياً (انظر برنامج الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية World Health Organization Essential Drug Programme؛ ولا شك أن مثل هذه الدول

¹⁰ وهذا يُستبعد في دول كثيرة، الإمداد بأدوية مثل الهيروين heroin أو الكوكايين cocaine من أجل المحافظة على مرافقة مدمني الدواء. ويسمح مثل هذا الإمداد في المملكة المتحدة إلى الأطباء.

الأدوية غير المرخصة والترخيص المسرع

Unlicensed medicines and accelerated licensing

تقوم الأجهزة التنظيمية بوضع شروط الإمداد بالدواء غير المرخص، ومثال ذلك الدواء الذي لم يستكمل برنامجه الكامل من التجارب السريرية، من أجل المرضى الذين لا يوجد لهم البديل بين الأدوية المرخصة من وجهة نظر (حكم) أطبائهم. وما ينطبق على الطبيب يطبق على المصنع الذي قد يمدّ الدواء إلى ذلك الطبيب الخاص وعبي مسؤولية الطبيب الخاصة. تستعمل مصطلحات متنوعة، مثلاً الإمداد وفق أسس "المريض المسَمّى patient-named" (المملكة المتحدة UK)؛ الاستعمال "الرحيم compassionate" للدواء (للولايات المتحدة USA). بعد استغلال هذا المنفذ أو المهرب المحسوس غير قانوني في قوانين الإمداد لتنفيذ البحث. وأما الحفظ الدقيق للسجل في مثل هذا الاستعمال فيعدّ أساسياً وضرورياً.

ولكن ربما نجد احتياجات باعثة على اليأس تكتنف الأعداد الضخمة من المرضى، ومثال ذلك، الإيدز AIDS، وقد تستجيب السلطات التنظيمية بترخيص الدواء قبل إكمال الجاهز الاعتيادي من الدراسات (كما يوضح وجوب فهم المرضى لاحتمالات الاختطارات risks التي يتعرضون لها). ولسوء الحظ، لا تشجع مثل هذه الممارسة المقصودة جيداً المرضى في دخول التجارب الرسمية وقد تؤثر فعلياً وعلى المدى البعيد تعريف المعالجات المتقدمة للحياة lifesaving.

اتخاذ القرار Decision taking

يجب التذكير دائماً أنه على الرغم من وجود احتمالات الخطر في تناول الأدوية توجد أيضاً احتمالات في عدم أخذ الأدوية. كما توجد اختطارات في عدم تطوير (إنشاء) أدوية جديدة.

لا تزال مسؤولية حماية الصحة العمومية تسمح بالإتاحة في الوقت المناسب للأدوية الجديدة، من جهة وتعدّ من جهة ثانية مسؤولية مشتركة لمنظمي الدواء ومطوّريه. إنها مسؤولية معقدة مع زيادة الوعي بالمخاطر والمنافع (الحقيقية، أو المحسوسة)، للأدوية لدى السكان عموماً.

يجري تسجيل بعض الأدوية الجديدة مع توقع مرتفع للفعالية إنما مع معلومات قليلة جداً عن المأسونية؛ قد تستغرق

الأحداث الصائرة الدائرة وغير المتكهنه سنوات حتى تظهر لقناعات الكافية بأن الإقدام مقبول.

وباتخاذ القرارات حول تنظيم الدواء فقد جرت الإشارة عن وجود عدم التأكيد في ثلاث باحات¹¹ وهي:

- الحقائق.
- تفاعل الجمهور مع الحقائق.
- العقابيل المستقبلية للقرارات.

يتأثر المنظمون ليس لتجنب الاختطار فحسب ولكن لتجنب الندم فيما بعد (تجنب الندم regret avoidance) ولهذا الأمر أثراً عميقاً سواء أكان متخذ القرار واعياً به أم لا؛ إنه يعزّز التنظيم الدفاعي.

كثيراً ما يتيّن لنا بأنه يصعب كثيراً التحري والتقدير الكمي للأمر الجيد الذي لا يتم القيام به، بالمقارنة مع صعوبة التحري والتقدير الكمي للضرر الذي يحدث. وعلى الرغم من أن تيسير العمل الجيد يعد جزءاً من مهنة صاحب القرار، فإن تجنّب الضرر harm يبدو أنه الجزء الأكبر. إن محاولات لوم المنظمين لفشلهم في عمل الجيد بسبب المماثلة التنظيمية. و"التلكو الدوالي¹² Drug lag"، لا تخضع مشاعر الرعب horror نفسها عند المنظمين ولجائهم الناصحة التي تخفر باستباق وجود الدواء الذي وافقوا عليه، الذي أحدث إصابة خطيرة أو ربما أحدثها وأن الضحايا على وشك الظهور على التلفزيون¹³. ويمكن كثيراً إنقاص مرارة الناس المصابين بسبب الأدوية، سواء بوجود خطأ أو عدم وجوده بتأسيس ترتيبات بسيطة غير عدائية للتعويض.

إن هذا ليس للسخرية من المنظمين ونصائحهم. فهم يعملون أفضل ما لديهم، وعادة ما يتخذون القرارات الجيدة والحساسة التي لا تتلقى تقديم "اتها" ي

¹¹ Lord Ashby 1976 Proceeding of the Royal Society of Medicine 69: 721

¹² ومع ذلك، استجابة السلطات التنظيمية في توفير التسهيل لأدوية "بحارة سريعاً" قد تكون الحاجة السريرية لها ملحة، مثلاً، الإيدز AIDS.

¹³ إن آخر ما يمتنى قوله منظم الدواء هو، "استيقظت صاح أحد الأيام فوجدت نفسي مشهوراً": الورد بيرون (1788 - 1824) عند نشر قصيدته، Childe Harold's Pilgrimage.

- England Journal of Medicine 345: 810-816
- Collier J 1999 Paediatric prescribing: using unlicensed drugs and medicines outside their licensed indications. *British Journal of Clinical Pharmacology* 48: 5-8
- Conroy S et al 2000 Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *British Medical Journal* 320: 79-82
- DiMasi J A, Seibring M A, Lasagna L 1994 New drug development in the United States from 1963 to 1992. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 55: 609-622
- Gale E A M, Clark A 2000 A drug on the market? *Lancet* 355: 61-63
- Medicines Control Agency 1994 Guidelines for company-sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines (SAMM Guidelines). *British Journal of Clinical Pharmacology* 38: 95
- Reichert J M 2000 New biopharmaceuticals in the USA: trends in development and marketing approvals 1995-1999. *Trends in Biotechnology* 18: 364-369
- Richard B W et al 1987 Drug regulation in the United States and the United Kingdom: the Depo-Provera story. *Annals of Internal Medicine* 106: 886-891; (An analysis of how drug regulators in the USA and the UK came to opposite conclusions on the same data.)

ON THALIDOMIDE

- Chamberlain G 1989 The obstetric problems of the [now adult] thalidomide children. *British Medical Journal* 298: 6
- Dally A 1998 Thalidomide: was the tragedy preventable? *Lancet* 351: 1197-1199
- Editorial 1981 Thalidomide: 20 years on. *Lancet* 2: 510
- Mellin G W et al 1962 The saga of thalidomide. *New England Journal of Medicine* 267: 1184-1192, 1238-1244

الأدوية المزورة (المزيفة) Counterfeit drugs

تشكل أدوية الاحتيال ما يقارب 6% من المبيعات الصيدلانية في العالم. وهي تمثل مشكلة صحية واقتصادية خطيرة في الدول ذات السلطات التنظيمية الضعيفة والتي تفتقد إلى المال في تنظيم سياسة حودة الدواء. وقد تشمل الأدوية المزورة (المزيفة) 20 - 50% من المنتجات المتوافرة. فقد تنورط التجارة بتوسيم مزيف لمنتجات صناعية قانونية، بغيرض أن تلعب دوراً ضد بعضها بعضاً في السوق الوطني؛ أيضاً قد تكتنف تصبيع منخفض الجودة للمكونات الصحيحة؛ يما تتضمن المكونات الخطأ إضافة مكونات (مثل الكورتيكوستيرويدات corticosteroids المضافة للدواء العشبي herbal لأجل التهاب المفاصل arthritis)؛ كما تكتنف التجارة مكوناتاً غير فعال؛ رزماً أو مضمومات مزيفة. قد تكتنف المسيرة من المادة الخام إلى الظهور على رف الصيدلية ما يقارب أربع دول، مع المراحل النهائية (الاستيراد importer، والمبيع الكامل) البريئة تماماً، ولذا فإن العملية قد تصبح مبهة.

تملك الدول المتطورة إجراءات التفتيش والتفويض لكشف واتخاذ الفعل الملائم تجاه الأنشطة غير القانونية.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Baber N 1994 International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals. *British Journal of Clinical Pharmacology* 37: 401-404
- Brass E P 2001 Changing the status of drugs from prescription to over-the-counter availability. *New*

الملحق: حكاية للتذكر - كارثة الثاليدوميد A tale to remember – the thalidomide disaster

جداً من أن يجدر التنويه إليه مبدئياً¹⁴.

اقترح في تشرين الثاني 1961 November على نحو عام دواء غير مسمى unnamed كان السبب في الفاشية outbreak، من قتل الطبيب نفسه في اجتماع طب الأطفال paediatric، عقب تقرير عن 34 حالة من تَقَمُّم الأطراف phocomelia. وفي تلك الليلة ذهب أحد الأطباء إليه وقال، "هل نخبرني على نحو موثوق، بأن الدواء هو الكونترجان Contergan؟ إنني أسأل لأن لدينا مثل هذا الطفل ولقد تناولت زوجته الكونترجان contergan. وأعقب ذلك عدة رسائل، تسأل السؤال نفسه، وسرعان ما بات معروفاً على نطاق واسع بأن الدواء المُرَكَّب sedative الثاليدومايد thalidomide (كونترجان contergan)، ديستافال Distaval، كافادون Kavadon، تاليمول Talimol، سموفتينون Softenon) هو السبب المحتمل. وسحب من سوق ألمانيا الغربية في تشرين الثاني November ومن السوق البريطاني في كانون الأول December عام 1961. وقد جاءت تقارير في ذلك الوقت أيضاً من دول أخرى. ولقد أظهرت دراسة الحالة ذات الشاهد case-control study أنه من بين 46 حالة تقمّم الأطراف phocomelia كانت 41 من الأمهات قد تناولت الثاليدومايد thalidomide وأنه من بين 300 أم لديهن أطفال طبيعيين، لم تكن أي منهن قد تناولت الثاليدومايد thalidomide ما بين الأسبوع الرابع والتاسع من الحمل.

أحرّيت دراسات المشاهدات الأترابية observational cohort studies الاستباقية، سريعاً في عيادات قبل الولادة antenatal حيث وجد نساء يُتَنَطَّر ولادتهن؛ على الرغم من أن القليل منهن وقَّرن البيّنة في تحريم الثاليدومايد thalidomide.

¹⁴ وهذا يوضح مشكلة البحث الاستعادي retrospective، مثلاً، دراسات الحالة ذات الشاهد case-control studies ولا يُتَوَلَّ على الاستعلامات والأسئلة من المرضى.

وقر الثاليدوميد درساً فظيماً للعالم في ما يتعلق بتطوير الدواء وإنشائه، واختباره، وتسميته، ووصفه واستعماله. ويستحق أن نتذكره.

حدثت فاشية (تفشّي) تَقَمُّم الأطراف Phocomelia في عام 1960 1961 في ألمانيا الغربية. ويعني تَقَمُّم الأطراف Phocomelia "أطراف الفَقْمة seal extremities"؛ إنها تشوّه خَلَقِي congenital deformity تُعَاب في العظام الطويلة للأطراف limbs وتبرز الأيدي والأقدام الطبيعية أو الرديئة (ناقصة التطوّر rudimentary بشدة، على الجذع أو تقريباً على الجذع trunk، تشبه أيدي (دعائف) flippers الفَقْمة seal؛ وقد تحدث شذوذاً abnormalities أخرى. ويُعدّ تقمّم الأطراف Phocomelia نادراً إلى أبعد حد في الأحوال الاعتيادية.

لم يكن لدى معظم عيادات clinics ألمانيا الغربية حالات من هذا القليل خلال السنوات العشر حتى عام 1959. وفي عام 1959 شوهدت 17 حالة في 10 عيادات، وصارت 126 حالة في العام 1960 و477 عام 1961. ونَدّت الفاشية outbreak الأوروبية معصورة على [غرب] ألمانيا (على الرغم من الحدوث المشابه ولكن الأقلّ الذي لوحظ في الوقت نفسه في أستراليا)؛ وهكذا، مع الزيادة الثابتة، لم يظهر أن العدوى الفيروسية، مثل الحصبة الألمانية (الحمراء) rubella هي السبب. وقد أقم النشاط الشعاعي Radioactive وكذلك تعرّض الأم للأشعة X-، والهرمونات، والأغذية، والحفاظ الغذائية food preservatives ومانعات الحمل contraceptives. ولقد وجد أحد الأطباء، في استقصاء مرضاه على نحو استعادي retrospectively مع الاستبيان، أن 20% بَلَّغوا عن تناول دواءٍ مسحّلاً ومرخصاً، هو الكونترجان Contergan، في بداية الحمل. وسأل المرضى مرة ثانية فأقرت 50% من المريضات بتناولهن هذا الدواء؛ والعديد قُلن إنهن كنَّ يعتقدن أن هذا الدواء بريء على نحو واضح

peripheral neuritis. وإن التأثير الأخير كان السبب المبدئي لتأجيل الموافقة على تسويقه في الولايات المتحدة USA، باسم كيفادون kevodon، عبر إدارة الأغذية والأدوية FDA في الولايات المتحدة US. وبقيت الموافقة غير معطاة عندما اكتشفت التأثيرات الجينية ولذا مع من التوزيع العام. ومع ذلك، حصلت ولادة "أطفال الثاليدومايد" في الولايات المتحدة USA عقب التحارب السريرية غير المميزة قبل التسويق indiscriminate.

يملك الثاليدومايد أفعالاً مضادة للالتهاب وكابتة للمناعة immunosuppressant واحتفظ باستعمال تخصصي محدود، على سبيل المثال، للحذام الورمي¹⁶ lepromatous leprosy، والتقرح الفموي oral ulceration في الإيدز AIDS (بعض الحالات).

وُفرت كارثة الثاليدومايد thalidomide الدافع لتشكيل السلطات التنظيمية الوطنية للدواء في جميع أنحاء العالم.

فالأسوأ كان قد حدث، وكان الدواء الجديد المتبدّل (الذي لا يتوافق اسمه مع تركيبه) سبب الكارثة الأكثر ترويحاً في تاريخ قصر من المعالجة الدوائية العلمية الحديثة. توفي العديد من أطفال الثاليدومايد thalidomide، ولكن يعيش أغلبهم مع أطراف، وعيون، وأذان وقلوب مشوهة، ومع سبيل هضمي وسبيل بولي مشوهين أيضاً¹⁵.

ولقد قدّرت وزارة الصحة في ألمانيا الغربية أن الثاليدومايد thalidomide قد أحدث حوالي 10000 ولادة مشوهة من الرضع babies، نجا منهم 5000 ويحتاج 1600 من هؤلاء أطرافاً صناعية فعلياً وفي بريطانيا كانت الولادات المحتملة على الأقل 600 من الولادات لأطفال مشوهين malformed نجا منهم 400 طفل. ويقدر العدد الإجمالي للباقيين على قيد الحياة في العالم حوالي 10000 من المشوهين.

كان الثاليدومايد thalidomide قد سوّق في ألمانيا الغربية عام 1956، وفي بريطانيا عام 1958، وفي دول أخرى كمركن (مهدئ) sedative ومنوم hypnotic وقد تمت التوصية به للاستعمال للنساء الحوامل من دون اختبار على الحيوانات الحوامل. وعندما جرى اختباره عملياً كان من الصعب بدايةً تحريض التشوه الجنيني fetal deformity (حتى جرى استعماله في الأرانب النيوزيلاندية البيضاء).

لقد تم ترويج الثاليدومايد thalidomide على نحو بارع ووُصف على نحو ساذج وتناوله العموم - كما بيع بدون وصفة - وحقّق شعبية ضخمة "لقد صارَ حاضنة الطفل baby sitter" في ألمانيا الغربية. كان منوماً hypnotic روتينياً في المستشفيات، وكان يوصى به لمساعدة الأطفال في تكييف أنفسهم مع جوّ مصحّ الناقهين convalescent home وقد بيع ممزوجاً مع أدوية أخرى للتفريح الأعراض symptomatic relief: والسعال cough والحمى fever. وتبيّن في عام 1961-1960 أن الاستعمال المطوّل للثاليدومايد قد سبب قصور الدرقية hypothyroidism والتهاب الأعصاب المحيطي

¹⁶ تم التليغ عن حالات التشوه الخلقي congenital malformations الإصافية عام 1994 بسبب شاهد متبدّل lax control حول استعمال الثاليدومايد 344-196 and 433 (343 Lancet) ويتاح الثاليدومايد في المملكة المتحدة UK وفق أسس "المريض - المسمى named-patient"، مع كراسة (وريقة) معلومات المريض patient information leaflet المعصّلة ومع علامة موافقة المريض signed patient consent.

¹⁵ من أجن صور شلوددت (تشوهات) الثاليدومايد أنظر: British Medical Journal 1962: 646-647 وأنظر أيضاً: Journal of the American Medical Association 1962, 180: 1106-1114.

Classification and naming of the drugs تصنيف الأدوية وتسميتها

المُلخَص

ثمة متطلبان أساسيان في أي علم للتصنيف والتسمية:

- **التصنيف:** لا يمكن تصنيف الأدوية وتسميتها وفقاً لمنهج رشيد مفرد بسبب اختلاف متطلبات الصيادلة chemists، واختصاصيى الفارماكولوجيا pharmacologists، والأطباء.
- **التسمية Nomenclature:** لا يُعدّ تقديم كل دواء تحت اسم مفرد عملياً دقماً لأنّ للمستحضرات التي توجد فيها الأدوية كالأدوية medicines قابلة للوصف قد تتفاوت كثيراً وغالباً ما تكون الاعتبارات التجارية أعظم بكثير .

ينبغي استعمال الأسماء للجنيمة generic (غير مسجلة الملكية nonproprietary) قدر الإمكان عند الوصف prescribing ما لم نجد فروقاً صيدلانية في التوافر البيولوجي bioavailability ذات أهمية طارئة.

Classification والتصنيف

يتبين من طريقة تأصيل هذا الكتاب غياب المنهج المتحانس في تصنيف الأدوية بما يتناسب مع غرض كل مستعمل هذه الأدوية. ويشيع تصنيف الأدوية وفقاً للامعة من يناقشها، أي السريريون clinicians أو اختصاصيو المارماكولوجيا pharmacologists أو الصيادلة الكيميائيين medicinal chemists. يمكن تصنيف الأدوية بحسب:

- أجهزة الجسم *Body system*، ومثال ذلك الجهاز الهضمي *alimentary*، الجهاز القلبي الوعائي *cardiovascular*.
- الاستعمال العلاجي *Therapeutic use*، ومثال ذلك، محصرات المستقبلات *receptor blockers*، مثبطات الإنزيمات

،carrier molecules الحَمَلَة،enzyme inhibitors

قنوات الأيونات ion channels.

- طَرَزُ : أو مقر الفعل *Mode or site of action* - التأثير الجزيئي *molecular interaction* ومثال ذلك، غلوكوزيد *glucoside*، قلواني *alkaloid*، ستيرويد.
- المقر الخلوي *cellular site*، ومثال ذلك، مدر البول الحروي *loop diuretic*، مثبط قَبْطُ الكاتيكول أمين *catecholamine uptake inhibitor (inipramine)*.
- البنية الجزيئية *Molecular structure*، ومثال ذلك، غليكوزيد *glycoside*، قلواني *alkaloid*، ستيرويد¹.

Nomenclature (names التسمية (الأسماء

قد يمتلك أي دواء أسماء في جميع التصنيفات الثلاثة التالية:

1. الاسم الكيميائي الكامل.
2. الاسم غير مسجل الملكية (الرسمي official)، المُصدَّق (approved، الجَنَيس generic) المستخدم في دساتير الأدوية pharmacopoeias والذي اختارته هيئات رسمية؛ تختار منظمة الصحة العالمية (WHO) أسماء دولية غير مسجلة الملكية موصى بها recommended International Nonproprietary Names (rINN).

يُلكي نظام التصنيف ATC الذي نشأ في الدول الشمالية (الاسكندنافية) والمستخدم على نطاق واسع في أوروبا، معظم متطلبات التصنيف. وتُصنف الأدوية وفقاً لمحتواها التشريحي Anatomical، والعلاجية والكيميائية في خمسة مستويات من البوعية، ويُعدّ الخامس منها لمادة كيميائية مفردة.

(الجنيس² generic، المُصَدَّق approved) من قِبَل وكالة رسمية (دستور الأدوية pharmacopoeia)، ومثال ذلك، منظمة الصحة العالمية WHO.

تتق ثلاثه مبادئ عُلْيَا غير متنافسة من حيث الأهمية: الحاجة للتمييز في الصوت sound والنهجة spelling، ولا سيما عندما تحري كتابة الاسم بخط اليد؛ والحاجة للتحرر من التخليط (الالتباس) confusion مع وجود كلٍّ من الأسماء غير المسجلة الملكية والأسماء المسجلة الملكية، ومرغوبة الإشارة إلى أشكال العلاقة بين المواد³ المتشابهة.

تُعدّ جميع الأسماء الجينية، ديازيبام diazepam، نيتروزيبام nitrozapam، فلورازيبام flurazepam من مركبات البنزوديازيبين benzodiazepines. وأسمائها المسجلة الملكية هي فالسيوم Valium، موغادون Mogadon ودالمان Dalmane على الترتيب. وإن الأسماء المنتهية بـ أولول lolol - هي محصرات المستقبل الأدرينية adrenoceptor blockers؛ والمنتهية بـ بريل pril - هي مثبطات الإنزيم المحوّل للأحويوتنسين ACE - inhibitors؛ والمنتهية بـ فلوكساسين floxacillin هي مضادات ميكروبات كينولونية quinolone antimicrobials.

قد تصنع أي شركة صيدلانية دواءً ذا استخدام مُتَحَرّ جيداً ولا يظل طويلاً تحت تقييد براءة الاختراع، من حيث الاتساق مع معايير الجودة الصيدلانية الرسمية، وقد يُطلَب من السلطة المنظمة من أجل ترخيصه في السوق. إن مهمة هذه السلطة التأكد من أن المستحضرات الدوائية الجينية generic أو المتعددة المصدر multisource قابلة للتبادل، أي تعدّ متكافئة صيدلانياً وبيولوجياً، بحيث تُستمدُّ التركيبة formulation من أحد المصادر وتُعطي التراكمات الدموية نفسها وتمتلك النجاعة

ولقد بدأ تنسيق harmonisation الأسماء والتوافق عليها منذ 50 عاماً خَلَّت، وقد استخدمت معظم الدول أسلوب rINNs لسنوات، ما عدا الولايات المتحدة USA، ومع ذلك فإن معظم الأسماء الدولية في الولايات المتحدة USA هي نفسها مثل نظائرها في أسلوب rINN. أما في المملكة المتحدة UK، فيجري الآن تعديل نظام الاسم البريطاني المُصَدَّق British Approved Name (BAN) system بالتدريج بحيث يجري التكيف مع الاسم في أسلوب rINN؛ يكتف هذا في العديد من الحالات تغيير الاسم المتبدل فقط. وفي حالات قليلة، ثمة سبب لمراجعة هذا التبدل في الاسم الذي قد يؤدي إلى التخليط confusion ويكوّن احتطاراً على الصحة العمومية، ومثال ذلك، فإن الأدرينالين adrenaline وهو الاسم في أسلوب BAN، وأما اسمه في أسلوب rINN فهو إبينيفرين epinephrine. وفي مثل هذه الحالات، يجب أن يظهر الاسم وفق كلٍّ من أسلوب rINN وBAN معاً في نشرة المصنّع. ونستعمل عموماً الـ rINN في هذا الكتاب ونهدف إلى تصغير بعض المروق التي لا يمكن تجنبها بوجود الأسماء المسجلة الملكية، والأسماء البديلة في النص وفي الفهرس index.

3. الاسم المسجل الملكية (التجاري brand) وهو الملكية التجارية للشركة أو الشركات الصيدلانية.

مثال عن نواام له ثلاثة لسماء
1. 10, 1 I-dihydro-5H-dibenz [b,f]-azepin 5 yl) - 3 propyldimethylamine
2. إيمبرامين imipramine
3. توفرانيل Tofranil (المملكة المتحدة UK)، Prodepress، Deprinol، ... (دول متوعة).

يجري تمييز الأسماء غير مسجلة الملكية proprietary في هذا الكتاب من خلال بدايتها بحرف كبير [في النص الإنجليزي].
يصف الاسم الكيميائي الكامل The full chemical name المركب للصيدلة chemists. ومن الواضح أنه غير مناسب لوصف الدواء.
يعطى الاسم غير مسجل الملكية nonproprietary

² يُقصد الاسم الجيني generic الآن على نطاق واسع لكونه مرادفاً للاسم غير المسجل الملكية nonproprietary. ويسعى أن يشير "الجيني generic" (من اللاتينية L جنس genus، عرق race، صنف class من الأشياء objects) حصراً إلى مجموعة أو صنف دوائي، ومثال ذلك، مركبات البنزوديازيبين benzodiazepines، ولكن مع الاستعمال الشائع يُؤخذ الكلمة الآن لتعني الاسم غير المسجل الملكية لأفراد المجموعة. ومثال ذلك، ديازيبام diazepam ..

³ R B Trigg 1998 Chemical Nomenclature. Kluwer Academic
Dorerechat, pp 208-234

efficacy العلاجية نفسها كما هي من المصدر الآخر. (ولا تجري المطالبة بمحاولات علاجية رسمية إضافية من أجل هذه الأدوية المنحزة جيداً). وقد يجري تركيب وصفة مستحضر دوائي جيس لأي منتج مرخص رسمياً بحيث تكون الصيدلية الصارفة للدواء قد احتارته للمبيع (بالمعايير الاقتصادية، راجع "استبدال الجيس" لاحقاً⁴).

بعد الاسم المسجل الملكية **proprietary** علامة تجارية مطبقة لمستحضر (أو مستحضرات) خاص لماده خاصة بواسطة مصنع خاص. وتمتخص الصناعة عن مالك العلامة التجارية أو عن التراخيص الأخرى للمالك. ويجري تصميم العلامة التجارية لتكثير الفرق بين أسماء الأدوية المتشابهة المسوقة من خلال المزاحات لأسباب تجارية واضحة. وإضافة التخليط (الالتباس) confusion، تعطي بعض الشركات لمنتجاتها المسجلة الملكية **proprietary** أسماء منتجاتها الجينية generic كمحاولة لالتقاط سوق وصف الأدوية بكل من الأسماء المسجلة الملكية **proprietary** وبالأسماء الجينية generic، وتعدّ بعض المنتجات الجينية generic منخفضة السعر في السوق عن الأسماء مسجلة الملكية ولاسيما لهذه الشركات. وعندما تجري كتابة الوصفة من أجل منتج مسجل الملكية **proprietary**، فيجب على الصيدلة الخاصين لقانون المملكة المتحدة UK صرف ذلك المنتج فقط. ولكن يمكنهم استبداله بمنتج جنيس generic مُصدّق (استبدال جيس *generic substitution*) بالاتفاق مع الطبيب الواصف. وما لا يُسمح به، هو الاستبدال بينية جزئية مختلفة مُصنّفة كـ *therapeutic* (استبدال علاجي *therapeutic substitution*).

الأسماء غير مسجلة الملكية

NONPROPRIETARY NAMES

إن الأسباب المبدئية لتأييد الاستعمال الاعتيادي للأسماء

غير مسجلة الملكية (الجينية generic) في الوصف هي:

الوضوح **Clarity**: يعطي الاسم الجينيس معلومات عن صنف الدواء، ومثال ذلك، يجري الربط بين نورترينتين **nortriptyline** والأميتريبتين **amitriptyline** ببساطة، ولكن ليس بين اسميهما المسجلين الملكية **Allegron** و **Lentizol**. فلا يُعدّ إهاماً بالنسبة للوصافين، عندما يفشل أحد الأدوية، بإضافته أو استبداله بدواء آخر من المجموعة نفسها (أو حتى الدواء نفسه) وعلى نحو غير معتد معتقدين أن الأسماء مسجلة الملكية المختلفة يجب أن تعني أصافاً مختلفة من الأدوية. تؤكد مثل هذه الحدوثات الحكمة من الوصف على نحو جنيس، وبذلك تظهر تشابهات المجموعة الدوائية على نحو عاجل، ولكنها تعطي مزيداً من التأكيد على المطلوب بأن تكون الأسماء التجارية **brand names** مُميّزة الواحد عن الآخر قدر الإمكان. فلا يمكن، وينبغي أن لا يجري إظهار أشكال العلاقة بوساطة الأسماء التجارية.

الاقتصاد **Economy**: عادة ما تكون الأدوية المباعة تحت الأسماء غير مسجلة الملكية، أرخص من تلك المباعة تحت أسماء مسجلة الملكية، وليس دائماً.

الملاءمة **Convenience**: يمكن للصيدلة أن يُعدّوا (يُزوّدوا) بكل ما هو موجود من مخزونهم ⁵ stock في حين أنه عندما يُستعمل الاسم المسجل الملكية يُجبرون على الإمداد بذلك المستحضر **preparation** بمفرده. وقد يكون عليهم بيع المستحضر المسمّى رغم امتلاكهم المكافئ **equivalent** له في المخزن. وكثيراً ما تُعطى الأمزجة **mixtures** من الأدوية أسماء غير مسجلة الملكية، تمتلك ابادنة **co-** الإشارة إلى أكثر من مُكوّن فعّال، مثال، **co-amoxiclav** من أجل الأوغمانتين **Augmentin**، ولكن ذلك لا يجري مع العديد من الأمزجة **mixtures** لأنها توجد من أجل الميزة التجارية أكثر من الحاجة

⁵ يمكن أن يؤدي هذا إلى الإمداد بتركيبة (مستحضر) **formulation** ذات معبر مختلف عن المستحضر المستخدم سابقاً. ويجد المرضى ذلك مُربكاً على نحو طبيعي.

⁴ تتوفر الدلائل الإرشادية لوكالة الأدوية والأعدية الأمريكية ووكالة تقييم الأدوية الأوروبية **EU Medicines Evaluation Agency and USA Food and Drug Agency** بحيث تعطي الحدود الحرائكية الدوائية الواجب تليتها.

الابتكار في البيئة التنافسية النشيطة.⁷

تنفق الصناعة في الوضع الراهن مقداراً ضحماً من المال لتعزيز أسمائها العديدة لنصف الواحد نفسه، والمجتمع نفسه، وكذلك الأمر كما هو مُثَلّ في المملكة المتحدة UK عبر قسم الصحة، فإنه ينفق مقادير قليلة من المال مُحاولاً إقناع الأطباء في استخدام الأسماء عبر مسجلة الملكية. وعادةً ما يكون الأطباء الذين يصفون الدواء لمرضاهم الاعتياديين، أهدافاً لكلاً من الجانبين.

تعدّ هذه الحالة من الشؤون التجارية مُخلّطة (ملتبسة) confusing للوصافين. وتكون الأسماء الجنيصة أطول على نحو مقصود من الأسماء التجارية لتصغير اختطار التخليط والالتباس confusion، ولكن استعمال بادئات prefixes وجذوع stems مقبولة للأسماء الجنيصة يعمل جيداً، ويكون سطحي طول الاسم أربع مقاطع، بحيث تكون قابلة للتذكر.

إنّ البحث عن أسماء مسجلة الملكية "مشكلة كبيرة" للشركات الصيدلانية، المتزايدة هي ومتنامية من المستحضرات الجديدة. قد تصنع الشركة 30 مستحضراً جديداً (وليس كيانات كيميائية جديدة) وسطياً في العام، مما يعسي تنبيهاً آخراً هو الضرورة الملحة من أجل الأطباء لتشذيب العادة النزاعة إلى الشك في أذهانهم.

يجري عادة اختيار الأسماء التي "يبدو وتتردّد على نحو مغرٍ طبيّاً". وتذهب الكلمات التي تنحو من التدقيق إلى المعزوز الاحتياطي وتنتظر تكاثر الأدوية الجديدة^{8,9} الذي لا يرحم.

فوضّت إحدى الشركات (في الولايات المتحدة USA) الحاسوب لإنتاج معجم من 42000 كلمة هراء (تافهة) من

⁷ Annual Report, 1963 - 1964. Association of the British Pharmaceutical Industry

⁸ تشغل الشركات الصيدلانية على نحو متزايد في أنحاء العالم وتكون عرصاً لإيجاد نفسها مُربكة من خلال جمعيات لفضية عبر مترقّة. فعلى سبيل المثال، تُستحصر الأسماء المسوّقة (في بعض الدول) مثل Bumaflex، Snootie و Nokhel، Kriplex في أذهان جمعيات المتحدثين الإنكليزية الوطنية الأصمية ما قد يبطئ الأطباء والمرضى في استعمالها (ر Jack and Soppitt in Guide to Further Reading

New Yorker, 14 July 1956⁹

العلاجية⁶. ولا يمكن أن تتوقع من الوصّاف كتابة المكونات ingredients، لذلك تُستعمل الأسماء المسجلة الملكية في حالات كثيرة، حيث لا يوجد البديل.

سيكون المسافرون الدوليون المصابون بعِلل مزمنة يمتنون للأسماء الدولية غير المسجلة الملكية (المذكورة سابقاً)، إذ إن الأسماء المسجلة الملكية عادة ما تختلف من دولة لدولة. وثمّد الأسباب لغوية وتجارية (انظر لاحقاً).

الأسماء المسجلة الملكية PROPRIETARY NAMES

يُعدّ اتساق المنتج السبب المبدئي غير التجاري من أجل التأكيد على استعمال الأسماء المسجلة الملكية في الوصف، حيث يجري إنقاص مُشكلات الجودة، ولاسيما التوافر البيولوجي bioavailability. ويُعتقد بالمبالغة عادة في جوهر هذا الجدل.

من المعقول استعمال الأسماء المسجلة الملكية عندما يكون تقدير الجرعة dosage، وبالنتيجة التوافر البيولوجي الصيدلاني، حرجاً بحيث تمتلك التفاوتات والتباينات الصغيرة في مقدار الدواء المتوافر للامتصاص، تأثيرات كبيرة على المريض، ومثال ذلك، الأدوية ذات النسبة العلاجية المنخفضة، الديجوكسين digoxin، المعالجة بإعاضة الهرمون hormone replacement therapy، الستيرويدات قشر الكظرية adrenocortical steroids (القموية)، مضادات الصرع antiepileptics، مضادات اللانظم القلبي cardiac antiarrhythmics، الوافارين warfarin. وأيضاً، مع إدخال المستحضرات المعقدة، مثال، الإطلاق المديد sustained-release، فإنه لمن الهام والواضح استعرافها تحديداً، وإن استعمال الأسماء مسجلة الملكية له دور أيضاً.

تعتنى الصناعة الصيدلانية بحريّة الأسماء المسجلة الملكية في السوق وبالإعلان، أو كما يدعى مؤخراً "لَفَتْ" نظر المهة الطبية على نحو فاعل، كثنائي الأساسيات في "عملية

⁶ توجد هذه الممارسه كثيراً في المملكة المتحدة UK، وهي معروفة في أوروبا، وغير ممارسة على نطاق واسع في الولايات المتحدة USA

من De-nol (bismut chelate) وبدلاً من Danol (دانا زول danazol). يلاحظ أنه قلماً يجري تخليط والتباس الأسماء غير المسجلة الملكية مع أصناف أخرى من الأدوية.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Aronson J K 2000 'Where name and image meet' — the argument for 'adrenaline'. *British Medical Journal* 320: 506–509
- Controversies in therapeutics 1988 The cases for and against prescribing genetic drugs. *British Medical Journal* 297: (Collier J Generic prescribing benefits patients) 1596 (Cruickshank J M Don't take innovative research-based pharmaceutical companies for granted) 1597
- Furberg C D, Herrington D M, Psaty B M 1999 Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 354: 1201–1204 (and correspondence *Lancet* 2000 355: 316–317)
- George C F 1996 Naming of drugs: pass the epinephrine please. *British Medical Journal* 312: 1315 (and correspondence *British Medical Journal* 1996 313: 688–689)
- Jack D B, Soppi A J 1991 Give a drug a bad name. *British Medical Journal* 303. 1606
- Taussig H B 1963 The evils of camouflage as illustrated by thalidomide. *New England Journal of Medicine* 180: 92, Editorial, p. 108

حيث النظرة والتردد (الصدى) العلمي للاسم المسجل الملكية فقال أحد الموظفين (المقررين)،

لدى التفكير بالأسماء التي سأفت لنا الوقواق cuckoo حوتنا... تكون الأسماء الملائمة كيميائياً متعذرة من أجل المعايير التجارية، وبالطبع... يكون الأطباء السوق الذي نُصوّب نحوه. يحمل الاسم التجاري الجيد وزناً كبيراً للأطباء... إنهم يميلون أكثر لكتابة الوصفة بالدواء ذي الاسم القصير، والسهل التهجئة spell والبعط (النطق) pronounce، ولكن بمنلت حقيقة طبية انطباعية... ولعقد بوجود كلمات تجارية جديدة كافية في هذا المعجم لجعلنا تنطلق سنوات... لا نعرف حتى الآن ما نسبة الأسماء غير القابلة للفظ... وما عدد الأسماء الغالبة، سواء في الإنكليزية أو في اللغات الأخرى، وما العدد المنير للاعتراض (غير المرغوب فيه) من الأسماء على خلفية الدافقة الجيدة: يُعد اسم "Godamycin" مثلاً لطيفاً.

يوفر كُتب الوصفات الوطني البريطاني British National Formulary للأطباء الممارسين (في المملكة المتحدة UK) قائمة معاصرة ومنظمة وشاملة للأدوية بأسمائها غير المسجلة الملكية (الجنيسة generic) وأسمائها مسجلة الملكية. ويكون مجال الأدوية الموصوفة من قبل أي طبيب فرادياً، صيقاً بوضوح، وحالماً يُتخذ القرار "بالتفكير الجنيس generic: يكون الجهد المطلوب صغيراً بالتأكيد¹⁰. ونودّ إضافة ما هو جدير بالاهتمام.

الأسماء المخلّطة (الملتسبة) Confusing names إن الحاشية إلى كل من الفكرة الواضحة وبعط اليد الواضح يظهران غير أدوية من صنف مختلف كلياً يملك أسماء متشابهة. لقد حصت أحداث خطيرة بسبب التخليط أو الالتباس confusion في الأسماء وصرف الدواء الخطأ، ومثال ذلك، Lasix (فوروسميد frusemide) بدلاً من Losec (أوميبرازول omeprazole) (وفاة)؛ تم تفسير خاطئ للمحتصر AXT (يقصد ريدوفودين zidovudine) في الصيدلة فصرف أزابيرين azathioprine [لا تستعمل الاختصارات abbreviation لأسماء الأدوية]؛ Daonil (غليبينيكلاميد nclamide gliben) بدلاً

¹⁰ Editorial 1977 *British Medical Journal* 4:980 and subsequent correspondence

من علم الأدوية إلى علم السموم

FROM PHARMACOLOGY TO TOXICOLOGY

General Pharmacology

علم الأدوية العام

الملخص (تابع)	الملخص
<ul style="list-style-type: none"> • تقدير جرعة الدواء Drug dosage: جداول التجريب Dosing schedules. • الفارماكولوجيا المزمنة Chronic pharmacology: عقابيل (نتائج) الإعطاء المطول للأدوية ومتلازمات انقطاع الدواء drug discontinuation syndromes. • الاختلاف الفردي أو البيولوجي Individual or biological variation: التغير بسبب التأثيرات الموروثة inherited، والتأثيرات البيئية environmental وتأثيرات المضيف (الثوي) host. • التأثيرات الدوائية Drug interactions: خارج الجسم، وعند مقر الامتصاص، وأثناء التوزيع، وعلى المستقبلات مباشرة، وأثناء الاستقلاب، وأثناء الإفراغ excretion. 	<p>كيف تعمل الأدوية وتأثير، كيف تدخل الجسم، وماذا يحدث لها داخل الجسم، وكيف تُزال من الجسم؛ تأثيرات الوراثة genetics، والعمر age، والمرض على فعل الدواء - تعدّ هذه الموضوعات هامة للوصاف prisciber، ومع أنها لا تكون عموماً من أولويات التفكير الواعي للوصاف، فإن فهمها يُحسن اتخاذ القرار الرشيد.</p> <p>إنّ معرفة متطلبات النجاح والتوضيحات من أجل الفشل failure ومن أجل الأحداث الضائرة adverse events يُمكن الطبيب من تكبير المنافع benefits وتصفير اختطارات risks المعالجة الدوائية.</p> <p>الديناميكيات الدوائية Pharmacodynamics</p> <ul style="list-style-type: none"> • مظاهر كيفية Qualitative aspects: المستقبلات Receptors، الإنزيمات Enzymes، الانتقائية Selectivity. • مظاهر كمية Quantitative aspects: استجابة الجرعة Dose response، الفاعلية Potency، النجاعة العلاجية Thera-peutic efficacy، التحمل Tolerance. <p>الحرائك الدوائية Pharmacokinetics</p> <ul style="list-style-type: none"> • المسار الزمني لتركيز الدواء: مرور الدواء عبر الأغشية الخلوية Drug passage across cell membranes؛ رتبة التفاعل Order of reaction؛ العمر النصفى وتركيز حالة الثبات في البلازما Plasma half-life and steady-state concentration؛ الرصد العلاجي للدواء Therapeutic drug monitoring. • العمليات الفردية Individual processes: الامتصاص Absorption، التوزيع Distribution، الاستقلاب Metabo-lism، الإزالة (الاطراح) Elimination.

إن الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics هي ما تفعله الأدوية في الجسم؛ أما الحرائك الدوائية Pharmacokinetics فهي ما يفعله الجسم بالأدوية.

من البديهي أن نكون معرفة الديناميكا الدوائية ضرورية لاختيار المعالجة الدوائية. ولكن قد يفشل الدواء المختار جيداً في إنتاج المنفعة أو قد يكون وجود القليل جداً أو الكثير جداً منه عند مقرّ الفعّل ولمدة زمنية قصيرة جداً أو طويلة جداً ساماً. وقد تفشل المعالجة لأسباب حرائكية دوائية وكذلك لأسباب متعلقة بالديناميكا الدوائية. وتساوّل ممارسة المعالجة الدوائية أكثر من مجرد تذكّر قائمة اعتباطية من الأفعال أو دواعي الاستعمال (الاستطباقات) على نحو ظاهري. يتعدّد تبرير انعدام الأهلية التقنية في الطبيب المعاصر، إذ إن

الأهلية والجدارة التقنية والأسلوب الإنساني غير متافيرين
كما يُعتقد في أحيان كثيرة

الدناميكا الدوائية Pharmacodynamics

لا يُعد فهم اليات فعل الدواء غرضاً لاختصاصي الأدوية الذين يسعون لتطوير أدوية جديدة ومحسنة، فحسب، بل يُعد أيضاً أسماً للاستخدام الذكي للأدوية.

مظاهر كيفية Qualitative aspects

يفصل البدء بمراجعة ما تعمله الأدوية وكيف تعمله، أي، طبيعة فعل الدواء. يجري توسط وظائف الجسم من خلال نُظم ضابطة مُكثفة النواقل الكيميائية chemotransmitters أو الهرمونات الموضعية local hormones، والمستقبلات receptors، والإنزيمات، والجزيئات الحاملة carrier molecules وحرثات كبروية (ضخمة) macromolecules متخصصة أخرى مثل الحمض الريبي النووي المزدوج الأوكسجين DNA. وتعمل معظم الأدوية الطبية بتعديل نُظم الجسم الصابطة؛ وتقوم بذلك عموماً بارتباطها مع بعض المكونات المتخصصة للعلية على نمر انتقائي لشمّل وظيفتها ومن ثم تُعدّل النظام الفيزيولوجي أو المرضي pathological الذي تسهم فيه هذه الخلية. وتكون مثل هذه الأدوية نوعية على نحو بيوي إذ يمكن للتعديلات الصغيرة في بنيتها أن تُعدّل من تأثيرها بعمق.

الآليات MECHANISMS

تُظهر مراجعة آليات فعل الدواء أن الأدوية تعمل على غشاء الخلية من خلال:

- فعل على مستقبلات نوعية¹ sepecific receptors، ومثال ذلك، الناهضات agonists والضمادات (الناهضات) antagonists على المستقبلات الأدرينية adrenoceptors،

¹ يتوسط مُستقبل receptor «تأثير البيولوجي»، ومثال ذلك، مُستقبل الأدرينية adrenoceptor، أما المقرّ الرابط binding site، على البروتين البلازما مثلاً فلا يتأثر.

- التداخل Interference مع المرور الانتقالي للأيونات عبر الأغشية، ومثال ذلك، مُحصرات دخول (أو قاة) الكالسيوم.

- تثبيط الإنزيمات والمضخات pumps المرتبطة بالغشاء membrane، مثال، تثبيط الأتياز المرتبطة بالغشاء memb-rane bound ATPase بواسطة العليكوزيد القلبي cardiac glycoside، تحصر مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات tricyclic antidepressants المضخة pump التي يجري أخذ الأمينات amines بواسطتها على نحو فعال من ظاهر exterior الخلايا العصبية إلى الداخل interior.

وتعمل الأدوية على العمليات الاستقلابية metabolic processes ضمن الخلية عبر:

- تثبيط الإنزيم Enzyme inhibition، ومثال ذلك، تثبيط السيكلو أوكسجيناز cyclo-oxygenase بواسطة الأسبرين، وتثبيط الكولينستيراز cholinesterase بواسطة البيريدين ستيجمين pyridostigmine، والواش أكسيناز xanthine oxidase بواسطة ألوپورينول allopurinol.
- تثبيط عمليات النقل transport processes التي تحمل مواداً عبر الخلايا، إذ يمكن استعمال إحصار نقل الأنيون في خلية النبيب الكلوي renal tubule بواسطة البروبنيسيد probenecid لتأجيل إفراغ البنسليين، ولتحسين إخراج (إزالة) اليورات urate.

- التضمين في جزيئات أضخم incorporation into larger molecules، إذ، يجري تضمين 5-فلورو يوراسيل، وهو الدواء المضاد للسرطان، في الرنا المرسال messenger-RNA في مكان اليوراسيل uracil.

- في حالة العوامل المضادة للمكروب antimicrobial agents الماحجة، بتعديل العمليات الاستقلابية الفريدة للمكروبات microorganisms، إذ، يتداخل البنسلين مع تشكيل الجدار الخلوي الجرثومي، أو بواسطه إظهار فروق كمية ضخمة في التأثير على عملية شائعة عند البشر والمكروبات microbes، تثبيط تخليق حمض الفوليك بواسطة التريميثوبريم trimeth-

oprim مثلاً.

وتعمل الأدوية خارج الخلية بوساطة:

- التأثير الكيميائي المباشر، ومثال ذلك: العوامل الخالبة *chelating agents*، ومضادات الحموضة *antacids*.
- بالتناضح *Osmosis*، كما يحصل مع المُسهلات *purgatives*، ومثال ذلك سلفات المغنيزيوم، ومُدراب البول *diuretic*، مثل، المانيتول *mannitol*؛ فهذه المركبات تكون فعالة لأنه لا يجري امتصاصها لا هي ولا الماء الذي تذوب فيه عبر الخلايا المُبطنة *lining* للمعى *gut* ولثبيبات الكليتين *kidney tubules* على التوالي.

المُسْتَقْبِلَات RECEPTORS

تُعدّ معظم المُسْتَقْبِلَات حريّات كبروية (ضخمة) بروتينية. وعندما يرتبط الناحض *agonist* بالمستقبل، تنضج البروتينات لتعديل في الهيئة *conformation* مما يُحرّض تبدلات في النظم *systems* ضمن الخلية والتي تُسبب بدورها الاستجابة للدواء. وتوجد أنماط مختلفة من الاستجابة المُستفَعلة *effector-response*. (1) تُعدّ المُسْتَقْبِلَات المرتبطة بالقناة *channel-linked receptors* الأسرع (خفيفة الحركة) أي المُسْتَقْبِلَات المقترنة *coupled* مباشرة مع قنوات الأيون الغشائية *membrane ion channels*؛ تعمل النواقل العصبية *neurotransmitters* على مثل هذه المُسْتَقْبِلَات في العشاء بعد المشبكي *postsynaptic* للخلية العصبية أو العصبية وتعطي استجابة في خلال زمن يقدر بالملي ثانية. (2) يكتشف النمط الثاني من الاستجابة المُسْتَقْبِلَات المرتبطة مع عشاء الخلية والمقترنة *coupled* مع نُظُم مُستفَعلة *effector systems* داخل خلوية بوساطة البروتين *G-protein*. تُفعّل الكاتيكولامينات *catecholamines* (المُرْسَال الأول *the first messenger*) المُسْتَقْبِلَات الأدرينية - البينتا *β-adrenoceptors* لزيادة فعالية مُحلّقة الأدييلات *adenylate cyclase* داخل الخلية من خلال نظام مقترن (مردوج) مع البروتين *G*، فيزيد هذه الإنزيم المعدّل لتشكيل أحادي فسفات الأديوزين الحلقي *cyclic AMP* (المُرْسَال الثاني *the second messenger*)، وهو مُوضّح

(مُضمان) *modulator* لفعالية عدد من النظم الإنزيمية التي تجعل الخلية فعّالة؛ تستغرق هذه العملية عدة ثوانٍ. (3) تُعدّ المُسْتَقْبِلَات المرتبطة بالكيناز *kinaes-linked receptor* (تُدعى كذلك لأنه يُجري تضمين كيناز البروتين *protein kinase* ضمن النية) النمط الثالث من المُسْتَقْبِلَات المرتبطة بالغشاء، والذي يُكتشف في تضيق غو الخلية وممايزها *differentiation*، وإطلاق *release* الوسائط الالتهابية *inflammatory media-tors*. (4) تعمل الهرمونات الستيرويدية والدرقية *thyroid* على مُسْتَقْبِلَات التروية التي تُنظّم انتساخ الدنا *DNA transcription*، ثم تحلق البروتين، وتستغرق هذه العملية ساعات.

أظهرت دراسات ترابطية اللحين المُشعّ *radioligand binding studies* أن عدد المُسْتَقْبِلَات لا يظل ثابتاً، بل يتبدل وفقاً للأحوال. فعندما يجري تعريض النُسج للناحض *agonist* باستمرار، يقلص عدد المُسْتَقْبِلَات (التنظيم نزولاً *down-regulation*) وقد يُعدّ هذا سبباً لتسريع المقاومة *tachyphylaxis* (فقدان النجاعة بالجرعات المُعادة على نحو متكرّر)، ومثال ذلك، عند الربو *asthmatics* الذين يستعملون موسعات قصية *bronchodilators* ناهضة للمستقبيلة الأدرينية، على نحو معرّط. بينما يؤدي التماس المطوّل مع الصادّة *antagonist* إلى تشكيل مُسْتَقْبِلَات جديدة (التنظيم صعوداً *up-regulation*). ففي الواقع، إنّ إحدى التوضيحات لسوء الذبحة الصدرية *angina pectoris* وتدهورها أو اضطراب النظم البطيبي القلبي *cardiac ventricular arrhythmia* لدى بعض المرضى عقب السحب المفاجئ *abrupt withdrawal* لمُحصر المُسْتَقْبِلَة الأدرينية - البينتا *β-adrenoceptor blocker* هي: أنّ التراكيز لطبيعية للكاتيكولامينات *catecholamines* الجائلة تملك الآن (بعد السحب) الإتاحة على جمهرة زائدة من المُسْتَقْبِلَات الأدرينية

² يظهر المعيز عمر الاعنادي لهذه النقة بوساطة الحساب أن بروتين المُسْتَقْبِلَة الأدرينية - البينتا *β-adrenoceptor* الإجمالي في بقرة صخمة، يُقدّر بـ 1 مغ Maguire ME et al 1977 In Greengard P, Robison GA (eds) *Advances in Cyclic Nucleotide Research*. Raven (Press, New York: 8:1

- البيتا (أنظر الفارماكولوجيا المزمنة - Chronic pharmacology).

الناهضات Agonists تعمل الأدوية التي تُفَعِّلُ المُسْتَقْبَلَات كناهضات لأنها تشابه طبيعة الناقل transmitter أو الهرمون، ولكن عادةً ما تستند قيمتها في الممارسة السريرية إلى سعتها capacity الأكبر في مقاومة التدرّك degradation ثم العمل فترة أطول من المواد الطبيعية (اللحائث الداخلية endogenous ligands) التي تحاكيها mimic؛ لذا يدوم توسع القصبات bronchodilation الناتج بوساطة السالبوتامول salbutamol فترةً أطول من تلك الناتجة عن الأدرينالين (أبينفرين epinephrine).

تُعَدُّ ضوَاد /مُناهضات/ Antagonists (مُحَصِّرات blockers) المُسْتَقْبَلَات مشابهة على نحو كافٍ للناهضة الطبيعية agonist "المُثَبِّة" بوساطة المُسْتَقْبَلَة التي يَحْتَلُّهَا المضادّ دون تفعيل الاستجابة response، ولذا يَمْنَعُ الناهض الطبيعي من ممارسة تأثيره. ويَصْطَلَحُ على الأدوية التي لا تملك أي تأثير مُفَعِّلٍ على المُسْتَقْبَلَة بالضوَاد النقيّة pure antagonists. وتُعَدُّ المُسْتَقْبَلَة المشغولة بوساطة ناهضة agonist مخفضة النجاعة، غير متاحة لجرعة تالية من ناهضة مرتفعة النجاعة، ولذا، ففي هذا الوضع النوعي، تعمل الناهضة المنخفضة النجاعة كضادة. ويحدث هذا مع الأفيونيات opioids.

الناهض الجزئية Partial agonists تُعَدُّ بعض الأدوية، إضافة لإحصار الإتاحة لناهض طبيعي على المُسْتَقْبَلَة، قادرةً على تفعيل مُنْحَصِفِ الدرجة للمُسْتَقْبَلَة، أي تملك كلاً من فعل الضادة antagonist والناهضة agonist. ويُقال عن مثل هذه المواد إنها تُبْدِي فعالية الناهض الجزئي partial agonist activity (PAA). تملك ضوَاد المُسْتَقْبَلَة الأدرينية - البيتا، البندولول pindolol والأكسپرينولول oxprenolol فعالية الناهض الجزئي (وعادةً ما تدعى هذه الفعالية في حالة هذين الدوائين فعالية داخلية محاكية للوَدِّي intrinsic (ISA) sympathomimetic activity، بينما يكون البروبرانولول

propranolol مُجَرِّداً من الفعالية الناهضة، أي إنه صادة نقيّة pure antagonist. قد تكون "المُسْتَقْبَلَات - البيتا β محصورة" على نحو زائد لدى المريض بوساطة البروبرانولول propranolol كما بوساطة البندولول pindolol، أي يجري إلغاء تسرّع القلب الجهدى exercise tachycardia بهذين الدوائين، ولكن سرعة القلب في حالة الراحة resting heart rate تكون أخفض مع البروبرانولول propranolol؛ يمكن أن تملك مثل هذه الفروق أهمية سريرية (إكسيميكية).

الناهضات (الناهض) العكسية Inverse agonists تُنتج بعض المواد تأثيرات معاكسة نوعياً لتأثيرات الناهض. فالفعل الناهض لمركبات البنزوديازيبين benzodiazepines على مُسْتَقْبَلَة البنزوديازيبين في الجهاز العصبي المركزي CNS تُنتج التركيب/ التهدئة sedation، وإزالة القلق anxiolysis، واسترخاء العضلات، وضبط الاختلاجات convulsions؛ في حين تُسبِّب المواد المُسَمِّاة الكاربولينات - البيتا β-carbolines التي ترتبط أيضاً بهذه المُسْتَقْبَلَة، تنبهاً stimulation، وقلقاً، وزيادة توتر العضلات muscle tone واختلاجات؛ إنها ناهضات عكسية. يعمل هذان النمطان الدوائيان على تعديل تأثيرات الناقل العصبي neurotransmitter. حمض غامّا - أمينو بوتيريك (GABA) gamma-aminobutyric acid.

الارتباط بالمُسْتَقْبَلَة Receptor binding (والعكس بالعكس). إذا كانت القوى التي تربط الدواء بالمُسْتَقْبَلَة ضعيفة (روابط هيدروجينية hydrogen bonds، أو روابط فان در وਾਲس van der Waals bonds، أو الروابط الكهربية الراكدة/الكهروستاتية electrostatic bonds)، فإن الترابطية تكون عكوسة reversible على نحو سهل وسريع؛ أمّا إذا كانت القوى المُكْتَمَّة قوية (روابط تساهمية covalent bond)، فإن الترابطية تكون متعذرة العكس irreversible وقوية. فمن تعريف الضادة antagonist التي ترتبط بالمُسْتَقْبَلَة على نحو قابل للعكس reversible، يمكن إزاحتها عن المُسْتَقْبَلَة بوساطة فعل كتلة الناهض (والعكس بالعكس). حيث تُسترد الاستجابة عندما يريد تركيز الناهض عن تركيز الضادة على نحو كاف. وكثيراً ما تُشاهد هذه الظاهرة في الممارسة

α - وهو مكون لزغاف venom بعض الحيات والعناكب spider، يد يرتبط مع مُستقبلة الأسينيل كولين على نحو متعذر العكس ويستخدم كوسيلة لدراساتها. يتطلب ترميم الاستجابة بعد الارتباط المتعذر العكس إزالة (إطراح) الدواء من الجسم وتحقيق مُستقبلة جديدة، ولذا قد يدوم التأثير طويلاً بعد إيقاف إعطاء الدواء. وإن للعوامل المتعددة العكس مكانة صئيلة في الممارسة السريرية.

التضاد الفيزيولوجي (الوظيفي)

Physiological (functional) antagonism

لا يُعدّ الفعل على المُستقبلة نفسها، الآلية الوحيدة التي قد يُعكس بها أحد الأدوية تأثير الآخر. فيمكن ترميم بطء القلب bradycardia الأقصى عقب الجرعة المفرطة overdose من مُحصِر المُستقبلة الأدرينية - البيتا، بواسطة الأتروپين atropine الذي يُسرّع القلب بإحصار الفرع اللاؤدي parasympathetic للجهاز العصبي المستقل (autonomic vagal tone) الذي يعمل التوتّر الكولينسي الفعل فيه (توتر المبهمة vagal tone) باستمرار على إبطائه. ويمكن تصاد (مناهضة) التضيق القصبي bronchoconstriction الناتج عن الهيستامين المطلق من الخلايا البدينة mast cells في الصدمة التأقية anaphylactic shock، بواسطة الأدرينالين (أبينيفرين)، الذي يرحي العضلات الملساء القصية (تأثير على المستقبلية الأدرينية - البيتا β_2) أو بواسطة الثيوفيللين. ففي الحالتين، يجري التغلب على التأثير الفارماكولوجي بواسطة دواء ثانٍ يعمل بآلية فيزيولوجية مختلفة، أي يوجد تضاد فيزيولوجي أو وظيفي.

الإنزيمات ENZYMES

يعدّ التأثير بين الدواء والإنزيم في كثير من الأمور مشابهاً للتأثير بين الدواء والمُستقبلة. فقد تُعدّل الأدوية فعالية الإنزيم لأنها تشابه الركيزة substrate الطبيعية ولذا تتنافس معها على الإنزيم. على سبيل المثال، يُعدّ الإينالابريل enalapril فعالاً في فرط ضغط الدم hypertension لأنه يشابه بنوياً جزء الأنجيوتنسين I الذي يقوم الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين بمهاجمته (angiotensin-converting enzyme (ACE)؛ بقي الإينالابريل من تشكيل الأنجيوتنسين II الضاغط pressor عبر

السريرية والمرضى الذين يتناولون مُحصِر المستقبلية الأدرينية البيتا β -adrenoceptor blocker، ولديهم سرعة قلب منخفضة في حالة الراحة وتزداد مع التمرين (الجهد)، يُظهرون أن باستطاعتهم رفع قيادة (النشاط) الؤدي sympathetic لإطلاق النور أدرينالين (ناهض) يُنقص من درجة سيطرة إحصار المستقبل. وإن زيادة جرعة مُحصِر المُستقبلة الأدرينية - البيتا سيحدّ أو يُلغي تسرّع القلب tachycardia، المُحدث بالتمرين (الجهد)، مما يُظهر أنه يجري تحسين درجة الإحصار كلما أصبح الدواء متوافراً أكثر ليتنافس مع الناقل الداخلي المنشأ endogenous. لأن الناهض والضاّد يتنافسان على شغل المُستقبلة واحتلالها بما يتفق مع قانون فعل الكتلة، ويُصطلح على هذا النمط من فعل الدواء بالتضاد التنافسي competitive antagonism.

عندما تجري دراسة الاستجابات المتوسطة بالمُستقبلة سواء في النسخ المعرولة أو في الإنسان السليم، فإن مخطط لوغاريتم الجرعة المعطاة (المحور الأفقي)، المخطط مقابل الاستجابة الحاصلة (المحور العمودي)، غالباً ما يُعطي منحنى بشكل S (سيبي sigmoid)، يكون جرؤه المركزي خطأ مستقيماً. وإذا ما جرّت إعادة القياسات بوجود ضادة antagonist، وكان المنحنى الحاصل متوازياً للمنحنى الأصلي ولكن مُزاحاً نحو اليمين، يُقال إن التضاد antagonism تنافسي competitive، ويمكن التغلب surmountable على الناهض agonist.

تتضمّن الأدوية التي ترتبط مع المُستقبلات على نحو متعذر العكس irreversibly الفينوكسي بنسزامين Phenoxy-benzamine (على المُستقبلة الأدرينية - الألفا α -adrenoceptor). لأن دواء كهذا لا يمكن إزاحته عن المُستقبلة، فلا تستطيع زيادة تركيز الناهض أن تُرغم الاستجابة تماماً فيقال عن التضاد antagonism من هذا النمط بأنه لا يمكن التغلب عليه insurmountable.

لا تُعدّ منحنيات لوغاريتم الجرعة - الاستجابة للناهض في غياب الضادة اللاتنافسية وفي وجودها متوازية. تعمل بعض الڤيفانات toxins بهذه الطريقة، ومثال ذلك، البنغاروتوكسين

وتتجه الجهود والخبرات الضخمة إلى تخليق مضاهيات analogues المواد الطبيعية واختبارها بغرض خَلْق أدوية قادرة على تحسين تأثير نوعي ووحيد (أنظر المنسب العلاجي). يُعدّ هذا الأسلوب أساس التصميم الحديث للدواء وقد أدّى إنتاج ضوادر المُستقبلة الأدرينية adrenoceptor antagonists، وضوادر مُستقبلة الهيستامين وكثير من الأدوية الهامة الأخرى. ولكن غمة قيود بيولوجية على الانتقائية. فالأدوية المضادة للسرطان التي تعمل ضد الخلايا السريعة الانقسام، تنقصها الانتقائية، لأنها تضرّ أيضاً بالأنسجة الأخرى ذات معدل التكرّر الخلوي العالي، مثل نقي العظم bone marrow وظهارة المعى gut epithelium.

الإبقاء الانتقائي (استهداف الدواء)

Selective delivery (drug targeting)

يمكن إنجاز الغرض في انتقائية التسليم المستهدف عبر التطبيق الموضوعي البسيط، أي على الجلد والعين، وغير نُظُم إبقاء الدواء الخاصة، كإعطاء ناهضات المُستقبلة الأدرينية البيتّا- β_2 أو الكورتيكوستيرويدات داخل القصبات intra-bronchial (ضباب aerosol استنشاق مُقاس بالضغط، للربو asthma). ويُقدّم الاستهداف الانتقائي للأدوية في مقرات المَرَض قليلة الإلحاح، ببطء حديراً من المعالجة مع التطورات التكنولوجية، مثال، التصاق الأدوية مع أضداد antibodies انتقائية لحلايا السرطانية.

الانتقائية الفراغية Stereoselectivity

تكون جزيئات الدواء ثلاثية الأبعاد ويحتوي العديد من الأدوية واحداً أو أكثر من المراكز اللامتناظرة asymmetric أو عديمة تناظر المرآتي³ chiral في بنيتها، أي يمكن أن يكون الدواء الممرّد المؤثر، مزيجاً من صورتين غير متطابقتين في المرآة (مثل مزيج من قفازي اليد الأيسر، والأيمن). ويمكن لهذين الشكلين، المعروفين كمقابيل مرآتيين enantiomorphs، أن يُظهرَا خواصاً ديناميكية دوائية وحرّاثية وسمومية مختلفة. على سبيل المثال، (1) يُعدّ الشكل S من الوارفارين warfarin أكثر

احتلال المقر الفعّال من الإنزيم ولذا يثبط فعله. ويتنافس الكريبدوبا carbidopa مع ليفودوبا levodopa على نازعة كربوكسيل الدوبا dopa decarboxylase حيث نستفيد من هذا التوليف في داء باركنسون بإنقاص استقلاب الليفودوبا إلى دوبامين في الدم (ولكن ليس في الدماغ لأن الكريبدوبا لا يعبر الحائل الدموي الدماغ). كما بقي الإيثانول من استقلاب الميتانول إلى مستقبله السام، أي حمض الفورميك، يتنافس على شغل إنزيم نازعة هيدروحين الكحول alcohol dehydrogenase، وهذا هو المطبق من استخدام الإيثانول في التسمّم بالميتانول. يُعدّ ما سبق أمثلة عن التثبط التنافسي competitive (القابل للعكس reversible) لفعالية الإنزيمات.

يحدث التثبط المتعلّق العكس Irreversible مع مبيدات الحشرات الفسفورية العصبية organophosphorus insecticides وعوامل الحرب الكيميائية التي ترتبط على نحو تساهمي covalently مع المقر الفعّال من الأسيتيل كولينستريز وتعتمد استعادة recovery فعالية الكولينستريز على تشكيل إنزيم جديد. يُثبط الارتباط التساهمي covalent للأسبرين مع السيكلو أكسيجيناز، الإنزيم في الصفيحات platelets إلى مدى عمرها الكامل، لأن الصفيحات لا تملك نظاماً لتخليق بروتين جديد، وهذا هو السبب في أن الجرعات المنخفضة من الأسبرين تكون كافية للفعل المضاد للصفيحات antiplatelet.

الانتقائية SELECTIVITY

يُشاطر اختصاصي علم الأدوية الذي يُنتج الدواء الجديد والطبيب الذي يعطيه للمريض الرغبة في أن يمتلك الدواء فعلاً انتقائياً، ولذا فإن التأثيرات الإضافية وغير المرغوبة (الصائرة) لا تُعقّد تدبير management المريض. وتتصنّع أساليب الحصول على انتقائية فعل الدواء ما يلي:

تعديل بنية الدواء Modification of drug structure

يملك العديد من الأدوية تشابهاً بنوياً لبعض المكونات الطبيعية في الجسم، ومثال ذلك، الناقل العصبي neuro-transmitter، الهرمون، ركيزة الإنزيم، وتحقّق الإزاحة أو التماس مع مثل تلك المكونات الطبيعية انتقائية في المعن.

³ كلمة إعرقية، Chiral، يَد.

الاعتماد والممتد إلى أن التبدل الصغير في الجرعة يُنتج تبدلاً ضخماً في تأثير الدواء في مجال جرعة عريض، مثلما يحدث مع مُدرّ العروة loop diuretic، الفوروسيميد (frusemide) (المستخدم بجرعات 20 ملغ إلى أكثر من 250 ملغ/يوم). وعلى النقيض من ذلك يعمل منحني الاستجابة للجرعة من أجل مدرات الثيازيد thiazide diuretics إلى اهضمة فوراً (التسطّح) plateau ويمتد مجال الجرعة المفيدة سريرياً للبندروفلورازيد bendrofluazide (بندروفلوميثيازيد bendroflumethiazide)، على سبيل المثال، من 5 ملغ إلى 10 ملغ؛ ولا تُنتج زيادة الجرعة حلف هذا المجال تأثيراً مدرّاً إضافياً رغم أنها تصيف السمية toxicity.

يمكن استخلاص محنيات الاستجابة للجرعة واستخراجها من أجل التأثيرات المطلوبة wanted، وأيضاً من أجل التأثيرات غير المرغوبة unwanted (راجع الشكل 1.7 لاحقاً).

الفاعلية والنجاعة الفارماكولوجية

POTENCY AND PHARMACOLOGICAL EFFICACY

كثيراً ما تستخدم مصطلحات الفاعلية والنجاعة على نحو غير دقيق أي على نحو مُلتبس. ولا بدّ من التمييز الواضح بينهما، ولاسيما في ما يتعلق بالمطالبات المعمولة بغية المنفعة في المداواة.

الفاعلية potency هي مقدار (وزن) الدواء في ما يتعلق بتأثيره، فإذا امتلك الدواء A تأثيراً أكبر من الدواء B وزناً لوزن، يكون الدواء A فعولاً أكثر، مع أن قابلية الحصول على التأثير العلاجي الأعظمي قد تكون متشابهة مع كلّ من الدواءين. يُكافئ التأثير المُدرّ لمقدار 1 ملغ من البوميتايد bumetanide تأثير حوالي 50 ملغ من الفوروسيميد frusemide، فالبوميتايد أكثر فعولية potent من الفوروسيميد ولكن كلاً من الدواءين يحجز ما يقارب التأثير الأعظمي نفسه. ولا يكون الفرق في وزن الدواء الواجب إعطاؤه ذا قيمة سريرية هامة ما لم يكن كبيراً.

تُشير النجاعة الفارماكولوجية Pharmacological efficacy إلى قوة الاستجابة المُحدّثة بواسطة احتلال المُستقبلة

فعالية أربع مرّات من الشكل R⁴، (2) تكون دروة التركيب البلازمي ليفينوبروفين S fenoprofen S أربع أمثال من الفينوبروفين R fenoprofen R بعد الإعطاء الفموي للمزيج فينوبروفين RS، و(3) يُستقلب المقابل المرآسي S، S enantiomorph، وليس R من الثاليدوميد thalidomide إلى ذيفانات toxins أوليّة. وتواهر العديد من الأدوية الأخرى كأمزجة من المقابلات المرآية (مزيج غير فعال ضوئياً) لتصاوغين مُيَّمن وميسّر (racemates). يُقدّم التطوير الصيدلاني الأدوية على شكل مقابلات مرآية مفردة أكثر من كونها على شكل أمزجة راسيمية racemic (المُيَّمن والميسّر معاً)، استباقاً لفعل أكثر انتقائية ويقلّل اختطار السمية.

مظاهر كمية Quantitative aspects

يُعَدّ امتلاك الدواء لفعل كافي (نوعي) ومرغوب، هاماً وواضحاً، ولكن هذا لا يكفي وحده. ثمة مظاهر كمية أخرى، أي المقدار الكافي من الفعل المطلوب، ويجب ضبط جرعة بعض الأدوية على نحو دقيق جداً لايتأثها، لا بالقليل جداً ولا بالكثير جداً، وذلك للإفلات من عدم النجاعة inefficacy والسمية toxicity، ومثال ذلك، الديجوكسين digoxin، والليثيوم lithium، وجنتاميسين gentamicin. ينما قد يثير الترابط بين الجرعة والاستجابة، وبدون دهشة، مُميّزات محدّدة لهذه العلاقة تكون أساسية للطريقة التي يستعمل فيها الدواء وهي:

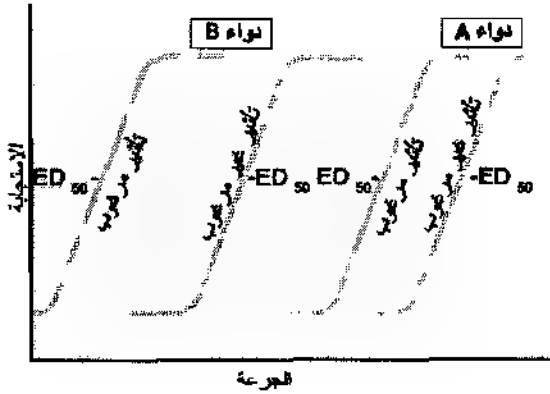
منحنيات الاستجابة للجرعة

DOSE-RESPONSE CURVES

تُرسّم الجرعة على نحو اعتيادي على المحور الأفقي والاستجابة على المحور العمودي. فيُحدّد ميل (منحدر) slope منحني الاستجابة للجرعة مدى تعديل الاستجابة المرغوبة كلما جرى تبديل الجرعة. يُشير المنحني المرتفع الشديد

⁴ يُشير R (مُيَّمن، مستقيم rectus) وS (أيسر، مُيسّر sinister) إلى الترتيب التام للجزء المكررة للجزء حول مركز اللانظر chiral center.

إمكانية فصل مثل هذه العلاقات لاستجابة الجرعة. قدّم إيرليخ Ehrlich مفهوم النسب العلاجي أو النسبة العلاجية على أنّها الجرعة المُتَحَمَّلَة الأعظمية مقسومةً على الجرعة الشافية الأدنى، ولما كان لا يمكن تعيين مثل هذه الجرعات المعرّدة بدقة، فلا يمكن حساب النسب أبداً بهذه الطريقة عند الإنسان. ويمكن على نحو أكثر واقعية ربط الجرعة التي تملك بعض التأثيرات غير المرغوب بها في 50% من البشر، ومثال ذلك، الزيادة النوعية في سرعة القلب (في حالة الموسع القلبي الناهض على المُستَقْبَلَة الأدرينية) وربطها بتلك الجرعة العلاجية في 50% (الجرعة المؤثرة ED_{50})، أي النقصان النوعي في مقاومة المسائل الهوائية (لا تتوافر مثل هذه المعلومات لكثير من الأدوية في الممارسة). ومع ذلك، يُحَسَدُ للنسب العلاجي المفهوم الأساسي في مقارنة فائدة أحد الأدوية مع الآخر، وبالإسـم، المأمونية وعلاقتها بالسـمّية. ويُعَبَّرُ عن المفهوم مِـيـانِياً في (الشكل 1.7).



الشكل 1.7: منحنيات الاستجابة للجرعة من أجل دوائين اعتراضيين. الدواء A: الجرعة التي تأتي بالتأثير المرغوب الأعظمي أقل من أعفـض جرعة تُنتِج التأثير غير المرغوب. وتشير النسبة ED_{50} (التأثير غير المرغوب) / ED_{50} (التأثير المرغوب) إلى أن لدواء A نسباً علاجية كبير: لذا فله انتقائية مرتفعة في فعله المرغوب. في حين أن الدواء B يسبب تأثيرات غير مرغوبة في جرعات أقل من تلك التي تُنتِج تأثيره النافع الأعظمي. وتشير النسبة ED_{50} (التأثير غير المرغوب) / ED_{50} (التأثير المرغوب) إلى أن للدواء نسباً علاجية صغـر: فهو غير انتقائي.

التَحَمُّل TOLERANCE

عادةً ما يترافق الإعطاء المستمر أو التكرّر للدواء مع

بالناهض (شباط داخلي)؛ إنها مفهوم فارماكولوجي متخصص. ولكن السريرون يُعْتَوَّن بالسجاعة العلاجية، كما يلي:

النسبة العلاجية THERAPUTIC EFFICACY

النسبة العلاجية، أو الفعّالية effectiveness، هي قدرة الدواء على إحداث التأثير وتشير إلى الأعظم لثـل هذا التأثير، ومثال ذلك، عندما يمكن للدواء A أن يحدث تأثيراً علاجياً لا يمكن الحصول عليه مع الدواء B، مهما أُعطي من الدواء B، فيقال أن للدواء A السجاعة العلاجية الأكبر. وتُعدّ الفروقات في النسبة العلاجية ذات أهمية سريرية عظيمة. فلا يُسبب الأميلوريد amiloride (نسبة منخفضة) في أفضل الحالات إفراغ أكثر من 5% من حِمل الصوديوم المرتشّح عبر الكبيبات glomeruli، لا يوجد أهمية لزيادة الجرعة أكثر من ذلك، إذ لا يمكن الحصول على تأثير مدوّر أكبر بسبب إنجاز ذلك. لا يمكن للسندروفلوازيد bendrofluazide (نسبة متوسطة) إفراغ أكثر من 10% من حِمل الصوديوم المرتشّح مهما أُعطي من الدواء. أما الفوروسيميد frusemide (نسبة عالية) فيمكنه إفراغ 25% وأكثر من الصوديوم المرتشّح؛ ولذا يُدعى مدوراً عالي النسبة.

النسب العلاجي THERAPEUTIC INDEX

عندما تُزاد جرعة الدواء كثيراً، فعادةً ما ترتفع الاستجابة المرغوبة لدى المريض إلى الأعظم بحيث لا تُحدث الزيادات الإضافية في الجرعة أي مفعلة إضافية، ولكنها تُحدث تأثيرات غير مرغوبة فقط. لأن الدواء لا يملك منحنى استجابة للجرعة مفرداً، وإنما منحنى مختلف لكل فعل، سواء أكان مرغوباً أم غير مرغوب. وتُحدّد الأفعال الجديـدة وغير المرغوبة عندما تُزاد الجرعة بعد إنجاز التأثير العلاجي الأعظمي.

قد يُظهر الموسّع القلبي المُحاكي للودي علاقة واحدة للاستجابة إلى الجرعة من أجل نقصان مقاومة المسالك الهوائية (مرغوبة) وأخرى من أجل زيادة سرعة القلب (غير مرغوبة). ويتضح أن فائدة أي دواء تُعَلَّق على نحو صميمي بمدى

كيميائية. وتراعى فعالية المستحضر نسبة إلى فعالية مستحضر معياري من المادة نفسها. وإن التقييس البيولوجي هو شكل مُخصَّص من المقايسة البيولوجية. حيث يكتنف مقاسة مادة ذات فاعلية potency غير معروفة مع معيار دولي أو وطني بعرض توفير مستحضر للاستعمال في المداواة والبحث. وتعدُّ النتائج كوحدة units من المادة أكثر من وزنها، ومثال ذلك الأنسولين واللقاحات vaccines.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

يُعدُّ إنشاء فعل دوائي مرغوب خياراً نوعياً، ولكن عندما يُصنَّع الخيار النوعي، ترتفع اعتبارات الكمية في الحال؛ يمكن امتلاك الكثير جداً أو القليل جداً من الشيء الجيد. تهتم الحرائك الدوائية بالحصول على التأثير الصحيح بالشدة الصحيحة، وفي الزمن الصحيح، ولمدة صحيحة، مع اختطار أدنى من المكروه أو الضرر.

استُنْبِطت تدابير تقدير الجرعة للأدوية المنجزة منذ مدة طويلة من خلال التجربة والخطأ. فمن الخبرة تعلَّم الأطباء تقدير الجرعة، وتكرار التحريج وطريق الإعطاء الأنفع والأقل ضرراً. وبمعزل عن أن هذا الأسلوب التحريجي الخطير ("امتص الدواء ولاحظ") يرضع المرضى في الاستعطار، فإنه يترك بعض الأسئلة بدون جواب. فهذا الأسلوب لا يوضِّح على سبيل المثال، لماذا يكون الديجوكسين فعالاً بجرعة واحدة يومياً، بينما قد يحتاج الباراسيتامول أن يُعطى ستَّ مرَّات يومياً؛ ولماذا تكون الجرعة نفسها من المورفين أكثر فعالية عندما تُعطى في العضل intramuscularly مقارنةً مع أخذها بالفم؛ ولماذا يكون الأنسولين علم الجلوى ما لم يُحقن. تستند الإجابات عن الأسئلة على فهم طريقة عبور الأدوية الأعشية لتدخل الجسم، وكيف تُوزَّع وتُدر في الدم وسوائل الجسم الأخرى، وكيف ترتبط مع بروتينات البلازما والنسج (النسي تعمل كمخازن) وكيف تُزال من الجسم. يمكن الآن تقدير هذه العمليات مما يسمح بالتطوير ذي الردود في تدابير التحريج dosing.

تناقص تدريجي للتأثير الذي يُنتجه. يُقال إن التحمُّل مُكتسَب عندما تصبح زيادة الجرعة من الدواء ضرورية للحصول على التأثير الحاصل سابقاً بجرعة أصغر، أي حساسية ناقصة. وعلى النقيض من ذلك، يصف المصطلح تسرُّع المقاومة tachyphylaxis ظاهرة التناقض المتطور في التأثير (الحِران refractoriness) في الاستجابة تجاه الجرعات المعطاة على نحو متكرر (أنظر المُستقبيلات)؛ وتميل للتطور على نحو أسرع من التحمُّل.

يُشاهد التحمُّل سريعاً مع الأفيونيات opioids، ويشهد على هذا الجرعات الضخمة من المورفين التي قد تكون ضرورية للحفاظ على تفريح الألم في الرعاية النهائية، وسبب التأثير هو نقصان الحاجة الفارماكولوجية (راجع سابقاً) عدد مقرات المُستقبيلات أو التنظيم البازل للمُستقبيلات. ويكتسب التحمُّل سريعاً مع التترات المستخدمة للوقاية من الذبحة، وربما تكون متواسطة بتوليد جذور الأكسجين الحرة من أكسيد النتريك؛ يمكن تجنبها بنزع لطخات التترات بطريق الجلد transdermal nitrate patches لمدة 4 - 8 ساعات، أي، مساءً، للسماح ببطء التركيز البلازمي.

يؤدي الاستقلاب الرائد، كتنحية لتحريض الإنزيم أيضاً إلى التحمُّل، كما تُظهر الخبرة مع الكحول، المأخوذ بانتظام كمقابل لأخذه على نحو إفرادي. ويشيع التحمُّل المتصالب cross-tolerance بين الأدوية ذات البنية المتشابهة.

قد يُقال عن فشل أفراد محددين في الاستجابة للجرعات الطبيعية من الدواء، مثال ذلك، المقاومة للوفارين والفيتامين D بأنه يكون شكلاً من أشكال التحمُّل الطبيعي (أنظر علم الوراثة الدوائي Pharmacogenetics).

المقايسة البيولوجية والتقييس

BIOASSAY AND STANDARDISATION

المقايسة البيولوجية هي العملية التي تُقاس بها فعالية المادة (محددة أو غير محددة) على مادة حيَّة: أي، تقلص العضلة القصبية، والرحمية أو الوعائية. وتستخدم فقط عندما لا تكون الطرق الكيميائية أو الفيزيائية عملية مثل حالة مزيج من المواد الفعالة، أو مستحضر غير نقي تماماً، أو إذا لم تُطوَّر طريقة

تُعدّ الحرائك الدوائية⁵ بمعزل عبور جزيئات الدواء للأغشية الخلوية لتدخل الجسم، وللتوزع ضمنه ومغادرة الجسم، وتُعدّ كذلك بالتبذلات البنيوية (الاستقلاب) التي تخضع لها الأدوية ضمنه.

يُناقش هذا الموضوع تحت العناوين التالية:

- مرور الدواء عبر الأغشية الخلوية.
- رتبة التفاعل أو العملية (الرتبة الأولى والرتبة صفر).
- المسار الزمني لتركيز الدواء وتأثيره.
- نصف العمر البلازمي plasma half-life وتركيز حالة الثبات
- الرصد العلاجي
- العمليات إفرادياً
- الامتصاص
- التوزع
- الاستقلاب (الاستحالة البيولوجية)
- الإزالة/الإخراج

مرور الدواء عبر الأغشية الخلوية

Drug passage across cell membranes

توجد مفاهيم أصيلة ومحددة لفهم أسلوب اتخاذ حريات الدواء طريقها في أنحاء جسم لإيجاز تأثيرها. ويُعنى المفهوم الأول بطُرُز عبور الأدوية للأغشية الخلوية والخلايا. تُعدّ أجساماً أنيهاً من أحيار مملوءة بالسائل. ويوصل بعضها كلمعات نبيات الكلية أو الأمعاء إلى خارج الجسم؛ في حين يكون حيز الدم، واللمف، والسائل الدماغى النخاعى cerebrospinal fluid مغلقاً. وتعدّ صفحات الخطوط الحويّة cells line لهذه الأحيار ومدى إمكانية عبور الدواء لنظائرها epithelia أو البطائن endothelia أساسية لاستعماله السريري. وهو العامل الرئيسى الذي يعي إمكانية أخذ الدواء فموياً orally لأجل التأثير المجموعى وإمكانية إعادة امتصاصه reabsorbed ضمن الراشحة الكبيبية glomerular filtrate أو إفراغه excreted في البول.

تكون الأغشية الخلوية ثنائية الطبقات bilayers وتتكوّن على نحو رئيسي، من جزيئات شحمية lipid مع "حرر

⁵ من الإعرقية، دواء pharmacon، حركة kinein.

islands" من البروتين، تحفّظ البيئة الداخلية وتنظمها. وتنتشر المواد الذوّابة في الشحم سريعاً إلى الخلايا ومن خلال أنسجة الجسم. ويُحتازّ بعض ما يُدعى بالمواصل المُحكّمة tight junctions بقنوات channels مملوءة بالماء يمكن للمواد الذوّابة بالماء ذات الحجم الجزيئى الصغير أن ترشّح من خلالها، وتربط المواصل المُحكّمة الخلايا الظهارية أو البطانية المجاورة. يحتوي الصائم jejunum واليبب الكلوي الدانسي tubule والقاصي proximal renal على العديد من هذه القنوات. وتُدعى الظهائر السّرْب leaky epithelia، في حين لا تملك المواصل المُحكّمة في المعدة والمثانة البولية urinary bladder هذه القنوات فلا يمرّ الماء؛ تُعطى مصطلح الظهائر المُحكّمة tight. تسمح الجزيئات البروتينية الخاصة صِغَن الطبقة الشحمية الثنائية بدخول مواد نوعية إلى الخلية على نحو مُفصّل أو مغادرها (البروتينات الحاملة carrier proteins). إنّ العمليات الطبيعية للانتشار المنفع، والترشيح والنقل المتواسط بالحامل، تحدّد مرور الأدوية عبر الأغشية والخلايا.

PASSIVE DIFFUSION الانتشار المنفعّل

هو الوسيلة الأهم لدخول الدواء إلى النسيج وتوزعه خلالها. ويشير ببساطة إلى النسرة الطبيعية لأي مادة في التحرك المُفصّل من باحة ما ذات تركيز مرتفع إلى باحة ذات تركيز منخفض. ويتحرك الدواء، في سياق أي خلية افرادية، بمعدّل يتناسب مع فارق التركيز عبر الغشاء الخلوي، أي يُظهر حرائك الرتبة الأولى؛ لا تتطلب طاقة خلوية، مما يعنى أن العملية لا تُشَبّع ولا تتبّط بالمواد الأخرى.

إن مدى ذوبان الدواء في الماء أو الشحم هام جداً في قدرته على عبور الأغشية الخلوية. وتتأثر الذوبانية solubility في الماء أو الشحم بباهاء pH البيئية والخواص البنيوية للجزيء.

يُحدّد وجود حلقة البنزين، أو سلسلة الهيدروكربون، أو نواة الستيرويد، أو مجموعات الهالوجين (Br، Cl، F) الذوبانية في النسم. وتكون الذوبانية في الماء مُحَبّذة بامتلاك مجموعات كحولية (-OH)، أميدية amide (-CO.NH₂) أو كربوكسيلية (-COOH)، وبتشكيل انضمام/ اقتران غلوكورونيد أو سلفات.

ومن المفيد تصنيف الأدوية من حيث الخصائص الفيزيائية الكيميائية إلى:

- الأدوية التي تتأين ionized على نحو متباين وفقاً لباهاء pH البيئية (كهارل electrolytes) (ذوابة في الشحم أو في الماء).
- الأدوية غير القادرة على التأين مهما كان الباهاء (مواد لا متأينة، لا قطبية nonpolar) (ذوابة في الشحم).
- الأدوية اللدائسة التأين مهما كان باهواء البيئية (مواد متأينة، قطبية) (ذوابة في الماء).

تأين الأدوية بتأثير باهواء البيئية

DRUGS IONISED BY ENVIRONMENTAL pH

إن العديد من الأدوية هي كهارل ضعيفة، أي تتأين بمجموعاتها البيئية إلى مدى أكبر أو أقل، وفقاً لباهواء pH البيئية. وتوجد معظم أمثال هذه الجزيئات في الحالة المتأينة ويوجد قسم منها في الحالة اللامتأينة. وتؤثر درجة التأين على الدوائية في الشحم (ومن ثم على قابلية الانتشار) وتؤثر أيضاً على الامتصاص، والتوزيع والإزالة أو الإطراح elimination.

تميل المجموعات القابلة للتأين في جريء الدواء إما إلى فقدان أيون الهيدروجين (المجموعات الحمضية) وإما إلى اكتساب أيون الهيدروجين (المجموعات القاعدية basic). ويُعطى مدى امتلاك الجزيء لهذه النزعة إلى التأين عبر ثابتة التفارق dissociation (أو التأين) (Ka). وعادة ما يُعبر عنه باباكاف الحمضية pKa، أي، اللوغاريتم السلسبي للثابتة Ka (تماماً مثلما يكون الباهواء pH اللوغاريتم السلسبي لتركيز أيون الهيدروجين). إن المجموعة الحمضية في البيئة الحمضية أي البيئة التي تحتوي على نحو مسبق كثيراً من أيونات الهيدروجين الحرة؛ تميل إلى استبقاء أيون الهيدروجين وتبقى لا متأينة un-ionised؛ ويبقى ثمة نقصان نسبي في أيونات الهيدروجين الحرة، أي تُحبذ البيئة القاعدية فقدان أيون الهيدروجين من المجموعة الحمضية فتتأين. تكون حالة القاعدة base معاكسة. ويمكن تلخيص المسألة كما يلي:

- تصبح المجموعات الحمضية أقل تأيماً في بيئة حمضية.
- تصبح المجموعات القاعدية أقل تأيماً في بيئة قاعدية (قلوية)

والعكس بالعكس.

يؤثر هذا بدوره على قابلية الانتشار بسبب ما يلي:

- يعد الدواء اللامتأين ذواباً في الشحم وقابلاً للانتشار.
- يعد الدواء المتأين غير ذواب في الشحم وغير قابل للانتشار.

يُفضل إظهار الأثر العميق لباهواء البيئية على درجة التأين عندما تُحدد العلاقة بينهما كمياً. ولابد من التذكير بأن نسبة الجزيئات اللامتأينة إلى المتأينة تكون 1/1 عندما يكون باهواء pH البيئية مساوية للبأكاف الحمضية pKa في الدواء ضمنها. وتبديل نسبة الجزيئات اللامتأينة إلى المتأينة 10 أضعاف لكل وحدة يتبدل بها الباهواء pH. وهكذا تصبح جزيئات الحمض لا متأينة بأكثر من مئة مرة عندما تكون الباهواء pH أقل بوحدين من البأكاف الحمضية pKa، وأكثر تأيماً بحوالي 100 مرة عندما تكون الباهواء pH أكبر بوحدين من البأكاف الحمضية pKa. ويؤثر مثل هذا التبدل في الباهواء بعمق على حرائك kinetics الدواء.

اختلاف الباهواء وحرائك الدواء pH variation and drug kinetics

طُوِّرت دراسات تقاسم الدواء عبر الغشاء الشحمي وفقاً للفارق في الباهواء فكانت فرضية تقاسم الباهواء pH partition hypothesis. ثمة مجال عريض لباهواء pH في المعى gut (1.5 في المعدة؛ 6.8 في الأمعاء العليا و 7.6 في السفلى). ولكن يُحافظ على الباهواء داخل الجسم ضمن مجال محدد (pH 7.46 ± 0.04). بحيث تصبح الأدوية التي لا تُؤين بصورة جوهرية عند هذه الباهواء، ذوابة في الشحم، وتنتشر عبر حدود النسخ ولذا تتوزع على نحو واسع، كما في الجهاز العصبي المركزي CNS مثلاً. يتغير باهواء البول بين النهائيين 4.6 و 8.2، وهكذا يمكن أن يتأثر مقدار الدواء المعاد امتصاصه reabsorbed من لمعة النبيب الكلوي بالانتشار المنفعل كثيراً بواسطة باهواء البول الشائعة.

ولابد من مراعاة أثر تبدل الباهواء على استعداد الأسبرين (حمض أسيتيل ساليسيليك acetylsalicylic acid)، البأكاف الحمضية (pKa 3.5). يُعد الأسبرين لا متأيماً في المعدة ولذا فهو ذواب في الشحم وقابل للانتشار ويتأين الأسبرين عندما

tubocurarine، والسوكساميثونيوم (suxamethonium) وجميعها ذات قدرة محدودة جداً في عبور الأغشية الخلوية. ويُعدّ هذا من المساوئ (disadvantage) في حالة الهيبارين (heparin) الذي لا يُمتصّ من المعى (gut) ويجب إعطاؤه حقناً parenterally وبالعكس، يعد الهيبارين مضاد تخثر anticoagulant مفيد في الحبل لأنه لا يعبر المشيمة (يعبر الوافارين warfarin الفعّال فموياً المشيمة ويكون مسؤولاً عن حدوث نرف قاتل fetal haemorrhage ويُعدّ ماسعاً teratogenic). يمكن توضيح الصلة السريرية (clinical relevance) لمرور الدواء عبر الأغشية الخلوية بالرجوع إلى ما يلي:

الدماغ والسائل النخاعي Brain and cerebrospinal

(CSF) fluid تختلف شعيرات capillaries الدوران الدماغي cerebral عن الشعيرات في أجزاء الجسم الأخرى بافتقارها لقنوات الترشيح بين الخلايا البطانية endothelial والتي تكتسب المواد في الدم من خلالها الإتاحة الضئيلة في السائل خارج الخلوي extracellular. تفصل المواصل المحكمة tight junctions بين الخلايا البطانية الشعرية المجاورة، مجتمعة مع عشاها القاعدي basement membrane والتغطية الرقيقة thin من استطلاات الخلايا النجمية astrocytes تفصل الدم عن نسيج الدماغ brain. يضع هذا الحائل قيوداً على مرور المواد من الدم إلى الدماغ والسائل النخاعي CSF. ولا تعبره المركبات اللاذابة في الشحم بسرعة، ومثال ذلك، الأنيولول atenolol، مقارنة مع البروبرانولول propranolol (الذوّاب في الشحم)، فتعدّ التأثيرات الجانبية side effects على الجهاز العصبي المركزي CNS أوضح مع الأخير. وقد تفشل المعالجة بالمينوتريكسات methotrexate (لا ذوّاب في الشحم) في إزالة رواسب ابيضاض الدم leukaemia من الجهاز العصبي المركزي CNS. وبالعكس تدخل المواد الذوّابة في الشحم إلى نسيج الدماغ بسهولة؛ وهكذا يُعدّ الديازيبام diazepam (الذوّاب في الشحم) المعطى وريدياً فعّالاً في خلال دقيقة واحدة للحالة الصرعية status epilepticus، ولا تُلاحظ تأثيرات الكحول (الإيثانول، بوساطة النّم في خلال دقيقة؛

يدخل الخلايا الظهارية المعدية (الباهاء 7.4) فيصبح أقلّ قابلية للانتشار، ولذلك يتوضّع فيها. ويُعدّ احتباس الأيون ion trapping إحدى الآليات التي يتركز فيها الأسيرين في المخاطية mucosa المعدية ويؤذيها. يُستقلّب الأسيرين في الجسم إلى حمض الساليسيليك salicylic acid (البالكاف الحمضية 3.0 pKa)، الذي يُؤيّن كثيراً عند الباهاء 7.4 فيبقى في السائل خارج الخلوي extracellular fluid. وتُرشّح حريشات حمض الساليسيليك حقيقة في البلازما عبر الكبيبات glomeruli، وتعبّر إلى السائل النببي tubular fluid، الذي يكون أكثر حُموضة عموماً من البلازما ممّا يتناسب مع حمض الساليسيليك اللامتأين الذوّاب في الشحم فينتشر راجعاً إلى الخلايا النببية. تسبب قلونة البول ببيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate تأيناً أكثر لحمض الساليسيليك وعدم ذوبانه في الشحم فيبقى في السائل النببي، ويُطرح eliminated في البول. يُعدّ أثر قلونة البول قوياً للدرجة أن يعدّ معالجة فعّالة خرة الساليسيلات (الأسيرين) المفرطة overdose. وبالعكس، تزيد حمضنة acidifying البول في إطراح elimination الأمفيتامين amphetamine القاعدة base (البالكاف الحمضية 9.9 pKa) (راجع تحميض البول).

الأدوية العالجة عن التآين

DRUGS INCAPABLE OF BECOMING IONISED

تتضمّن الديجوكسين digoxin والهرمونات الستيرويدية steroid hormones مثل البريد بيرونون prednisolone التي تعتقد بالفعل لأي مجموعات قابلة للتآين، ولا تتأثر بالباهاء البثي، وهي ذوّابة في الدسم فتنتشر سريعاً عبر الحدود السيجية. ويشار إلى هذه الأدوية أيضاً باللاقطية nonpolar.

الأدوية الدائمة التآين

PERMANENTLY IONISED DRUGS

تحتوي الأدوية الدائمة التآين مجموعات مختلفة كثيراً بحيث تبقى متأينة في مجال باهاء الجسم. وتُعطى مثل هذه المركبات مصطلح القطبية polar، وتعد مجموعاتاً مشحونة إمّا سلبياً (حمضية، ومثال ذلك، الهيبارين heparin) أو إيجابياً (قاعدية، ومثال ذلك، الإبراتروبيوم ipratropium، والتوبوكورارين

ويمكن تضبيب مستوى التخدير (التبسيط) العام general anaesthesia على نحو مُحكَّم بتعديل تركيز غاز التخدير (التبسيط) الإنشافي inhaled (الدواب في الشحم).

المشيمة Placenta تُعَمَّر الرغادات المشيمائية chorionic villi، المكوَّنة من طبقة من خلايا الأورمة الغادية trophoblastic التي تُطَوِّق الشعيرات الجنينية fetal في الدم الأمومي maternal. وتُعَدُّ باحة السطح الواسع وجريان الدم (500 مل/دقيقة) أساسية للتبادل الغازي، وقبض uptake المغذيات nutrients وأطراح الفضلات الناتجة. ويسمح هذا الحائل الشحمي بمرور المواد الدوابة في الشحم ويستعد المركبات الدوابة في الماء، ولاسيما المركبات ذات الوزن الجزيئي الذي يتعدى 600، ولذلك يفصل مجرى الدم الجنيني عن الأمومي. ولهذا الاستعداد أهمية خاصة مع الاستخدام القصير الأمد، إذ لا يؤثر مثلاً التوبوكورارين tubocurarine (الوزن الجزيئي 772) (لا ذواب في الشحم) أو الغالامين gallamine (الوزن الجزيئي 891) المُستخدَم في الإرخاء العضلي muscle relaxant أثناء العملية القيصرية Caesarean section على الرضيع infant؛ ومهما يكن، لا شك أن جميع المركبات تدخل إلى الجنين fetus بدرجة ما بالفعل مع الاستخدام المطوَّل (راجع الأدوية والمضخة embryo والجنين fetus).

الترشيع FILTRATION

تسمح القنوات المائية في الموصل المحكمة بين الخلايا الظهارية المتجاورة بمرور بعض المواد الدوابة في الماء. وتُمرَّر الجزيئات المعتدلة neutral أو اللامشحونة uncharged، أي اللاقطية بدرجة أسرع لأن الثقوب pores تُشْحَن كهربائياً. تكون القنوات ضمن السبيل الهضمي alimentary tract هي الأكبر والأكثر عدداً في الظهارة الصائمية jejunal epithelium ويسمح الترشيح بالموازنة السريعة للتركيز ثم للضغط التناضحية osmotic عبر المحاطية mucosa. وتدخل الأيونات

مثل الصوديوم الجسم خلال القنوات المائية التي يُحتمل أن تقتصر على مرور المواد ذات الوزن الجزيئي المنخفض مثل الإيثانول (الوزن الجزيئي 46). يبدو أن الترشيح غالباً ما يؤدي دوراً صغيراً في نقل الدواء ضمن الجسم باستثناء الترشيح الكبيبي glomerular filtration الذي يعدّ آلية هامة لإفراغ excretion الدواء.

النقل المتواسط بحامل

CARRIER-MEDIATED TRANSPORT

تتحرك بعض الأدوية إلى داخل الخلايا أو خارجها بعكس مدرّج تركيزها، أي عبر النقل الفاعل active transport. تكشف هذه العمليات جزئيات داخلية المنشأ endogenous، وصرف طاقة خلوية وهي عمليات أسرع من النقل عبر الانتشار. وتُظهر الآليات درجة عالية من النوعية لأجل مركبات حاصّة لأنها تطوّرت من الاحتياجات البيولوجية لقيط uptake المغذيات الأساسية أو إطراح الواتج الاستقلابية. وهكذا تحمل الأدوية الخاضعة لها بعض التشابه السيوي مع مكونات طبيعية في الجسم. يُعدّ امتصاص الحديد iron عبر المعى jejunum، والليفودوبا levodopa عبر الحائل الدموي الدماغي وإفراز secretion العديد من الحموض العضوية والقواعد bases عبر النيبب الكلوي وخلايا القناة الصفراوية biliary duct، أمثلة عن نُظُم النقل الفاعل. ويُدعى النقل المتواسط بحامل، الذي لا يتطلب الطاقة، بالانتشار المُيسَّر facilitated diffusion، ومثال ذلك، امتصاص فيتامين B₁₂؛ يخضع النقل المتواسط بحامل إلى التشبع saturation ويمكن تضبيطه.

رتبة التفاعل أو عملية التفاعل

The order of reaction or process

تُعبّر جزئيات الدواء الأغشية الخلوية في الجسم، وتُنقَل عبر الخلايا، ويتبدّل العديد منها من خلال استقلابها. وتكتشف هذه التحركات والتبدلات تأثيراً مع الأغشية والبروتينات الحاملة والإنزيمات، إمّا كتفاعلات كيميائية إفرادية أو كعمليات processes. ويخضع معدّل حدوث هذه التحركات

⁶ تمتلك معظم الأدوية ورأياً حريزياً أقل من 600 (مثال، للديازيبام 284، والمورفين 303) ولكن بعضها أوران حريزية أكبر (للإيثروبامين 733، وللديجوكسين 780).

المعتمدة على معرفة العمر النصفى، أي زمن إزالة/إطراح الدواء، وزمن إنجاز تركيز حالة الثبات البلازمية steady-state plasma concentration، واستخراج جدول الجرعة dosing schedules، صحيحة وذلك عندما تُعرّف رتبة التفاعلات المُكَنَفَة، وفي الحالة التي نحن بصددّها، هي الرتبة الأولى.

عمليات الرتبة صفر (حرائك التشبع)

Zero-order processes (saturation kinetics)

عندما يرتفع مقدار الدواء في الجسم فإن كل التفاعلات الاستقلابية أو العمليات التي لها سعة محدودة تصبح مُشَبَّعة. وبعبارة أخرى يبلغ معدل العملية مقدراً أعظيماً يبقى ثابتاً عنده، ومثال ذلك، تعدد الزيادة الإضافية في المعدل مستحيلة على الرغم من زيادة جرعة الدواء، بسبب المعالية activity المحدودة لأنزيم ما. ويتضح عدم تناسب معدل التفاعل مع الجرعة كثيراً في هذه الأحوال، وتوصّف العمليات التي تُبدي هذا النمط من الحرائك بـرتبة المعدل المحدود rate-limited أو المعتمد على الجرعة أو الرتبة صفر zero-order أو بحرائك التشبع saturation kinetics. تُعدّ التفاعلات الاستقلابية المتوسطة بالإنزيم الأكثر ميلاً لإظهار تحديد المعدل في الممارسة لأن مقدار وجود الإنزيم مُتناهٍ ومن الممكن تشبعه. ولا يصح الانتشار المنفعل مُتشبّعاً. فمة بعض العقاقير الهامة حرائك الرتبة صفر.

يعد الكحول Alcohol (الإيثانول) عقاراً تملك حرائكه مقتضيات يجب مراعاتها لأجل المجتمع ولأجل الفرد، بحسب ما يلي.

يُعدّ الكحول موضوعاً لحرائك الرتبة الأولى وعمره النصفى $t_{1/2}$ حوالي ساعة واحدة عند التراكيز البلازمية الأدنى من 10 ملغ/ديسي لتر [يُحصل بعد شرب حوالي ثلثي وحدة (كأس) من النبيذ wine أو البيرة beer]. وفوق هذا التركيز يقترب الإنزيم الرئيسي (نازعة إهيدروجين من الكحول alcohol dehydrogenase) الذي يحول الكحول إلى أسيتالدهيد acetaldehyde من التشبع saturation ولذا يصل

أو التبدلات إلى تأثيرات هامة يُشار إليها بـرتبة order التفاعل أو العملية process. وتُسيّر رتبتان في مثل هذه التفاعلات في البيولوجيا عموماً، ويُمكن تلخيصها كما يلي:

- عمليات الرتبة الأولى حيث يُنقل/يستقلب جزء fraction ثابت من الدواء في وحدة الزمن.
- عمليات الرتبة صفر حيث يُنقل/يستقلب مقدار amount ثابت من الدواء في وحدة الزمن.

عمليات الرتبة الأولى (الأسية)

FIRST-ORDER (EXPONENTIAL) PROCESSES

تناسب معدلات امتصاص الدواء وتوزعه واستقلابه وإفرازه في معظم الحالات مباشرة مع تركيزه في الجسم. وبعبارة أخرى يكون نقل الدواء عبر الغشاء الخلوي أو تشكيل مُستقلب metabolite عالياً مع التراكيز العالية للدواء ويهيض بتناسب مباشر ليكون محفّضاً مع التراكيز المنخفضة (علاقة أسية). ولأن العملية تتبع قانون فعل الكتلة Law of Mass Action، الذي يقول: إن معدل التفاعل يتناسب مباشرة مع الكتل الفاعلة من المواد المتفاعلة. وبعبارة أخرى، تكون فُرص الجزيئات المرصوفة crowded للتفاعل مع بعضها أو لعبور الأغشية الخلوية بالتراكيز العالية أكبر من التراكيز المنخفضة للجزيئات غير المرصوفة uncrowded. وتدعى العمليات التي يكون معدل التفاعل فيها متناسباً مع التركيز بالرتبة الأولى first-order.

تخضع معظم الأدوية في الجرعات المستخدمة سريرياً إلى عمليات الرتبة الأولى من الامتصاص absorption، والتوزع distribution، والاستقلاب metabolism والإطراح/الإزالة elimination. ومن المفيد معرفة أن الدواء يبدي حرائك الرتبة الأولى. ويوضح هذا الفصل فيما بعد كيف يهيض معدل إزالة الدواء من البلازما مع هبوط تركيزه في البلازما وأن الزمن لهُبوط أي تركيز بلازمي plasmic إلى 50% ($t_{1/2}$) العمر النصفى البلازمي (plasma half-life) يكون نفسه دائماً. وهكذا يمكننا اقتباس قيمة ثابتة للعمر النصفى $t_{1/2}$ للدواء. يحدث هذا لأن المعدل rate والتركيز في تناسب، أي تطيع العملية حرائك الرتبة الأولى. وتكون الحسابات الهامة

إليه عند النقطة النسبي لا يمكن أن يصبح استقلاب الكحول أسرع بزيادة التركيز. وهكذا عندما يستمر الشخص بالشرب يرتفع تركيز الكحول في الدم على نحو لا تناسبى ويبقى معدل الاستقلاب نفسه (عند حوالي 10 مل أو 8 ع/ساعة لرجل وزنه 70 كيلو غرام، أي يُستقلب مقدار ثابت من الكحول في وحدة الزمن، فيُظهر الكحول حرائك الرتبة صفر).

خذ بالحسبان رجلاً ذا حجم وسطي وحياته حزمة إلى درجة أنه يشرب حوالي نصف قارورة معيارية (375 مل) من الويسكي (40% كحول)، أي، 150 مل من الكحول، يمتصها في مدة قصيرة ويذهب بحالة السكر الشديدة إلى النوم عند منتصف الليل مع تركيز كحول في الدم يقارب 250 ملغ/ديسي لتر. فإذا خفض استقلاب الكحول إلى حرائك الرتبة الأولى، مع $(t/2)$ يعادل ساعة واحدة خلال كامل مجال الاستهلاك الاجتماعي، فلسوف يُنصف هذا الشخص تركيز الكحول في دمه كل ساعة (أنظر الشكل 2.7) ومن السهل حساب أنه سيمتلك تركيزاً كحولياً مهماً في دمه (أقل من 1 ملغ/ديسي لتر) عندما يسوق سيارته إلى العمل في الساعة 0.800 من صباح اليوم التالي؛ لذا يُعتقد وبدون شك، أن حُمراً hangover وخيماً قد يُقصر من مهارته في السوق.

ولكن عند هذه التراكيز العالية يخضع الكحول إلى حرائك الرتبة صفر، بحيث يستقلب حوالي 10 مل من الكحول كل ساعة، وسيطرح هذا الشخص 80 مل بعد 8 ساعات، تاركاً 70 مل في جسمه مُعطياً تركيزاً دموياً يقارب 120 ملغ/ديسي لتر. وستُختل مهارته في قيادة السيارة على نحو خطير عند هذا المستوى الكحولي ويمكن أن يحدث لدى هذا الشخص حادثٌ ويُدان لدى قيادته السيارة وهو في حالة سُكر في طريقه إلى العمل على الرغم من احتياجاته الساخطة على أن تعيين الكحول في دمه أو نفسه مغلوط لأنه لم يُمسَ قطرة واحدة مد منتصف الليل. ويُفضل حَظْرُه عن قيادة السيارة في الطريق، وهكذا يكون لديه الفراغ ليفكر ملياً في الفرق بين حرائك الرتبة الأولى وحرائك الرتبة صفر.

يُفكر بهذا المثال في هذه المناسبة، على الرغم من القبول بأن

شيئاً كهذا عادةً ما يحدث في الحياة الواقعية، فإن المثال الهام في المداواة يُعطى من خلال الفينيتوين phenytoin. إذ يُزال الفينيتوين في جرعاته المنخفضة بعملية الرتبة الأولى، وحالماً تُزاد الجرعة سيزداد معها على نحو مباشر ومتناسب التركيز البلازمي لحالة الثبات بسبب زيادة الإزالة elimination لتُقابل الزيادة في الجرعة. ولكن عملية الإزالة الإنزيمية تدنو تدريجياً من التشبع saturation ومن ثم تبعله، منحزّةً بذلك المعدل الأعظمي الذي لا يمكن أن تتخطاه؛ تُثبّت العملية الحرائكية فتصبح من الرتبة صفر. ولا يمكن مقابلة الزيادات الإضافية في الجرعة بزيادة معدل الاستقلاب، لذا يرتفع التركيز البلازمي بدرجة شاهدة steeply وغير مُتناسبة، وهذا خطر في السمية toxicity. يُظهر استقلاب الساليسيلات أيضاً حرائك التشبع ولكن عند جرعات علاجية عالية. تُعدّ حرائك الإشباع saturation عاملاً مهماً بوصفها في تأجيل الإفاقة recovery من فرط الجرعة overdose الدوائية، ومثال ذلك، مع الأسبرين أو الفينيتوين.

عندما يخضع الدواء لحرائك الرتبة الأولى وبالتعريف تناسب معدل الإزالة elimination مع التركيز البلازمي، عدتد يكون العمر النصفى $t_{1/2}$ مُعَيَّناً ثابتاً، أي قيمة ثابتة يمكن اقتباسها quoted من خلال مجال التركيز البلازمي (مع التسليم بوجود اختلاف variation في العمر النصفى $t_{1/2}$ بين الأفراد)، وهذا ملائم. ولا يكون العمر النصفى ثابتاً عندما لا يتناسب معدل العملية الحرائكية، (ومثال ذلك، التسرع من اللازما عبر الاستقلاب) على نحو مباشر مع التركيز البلازمي. ولذا لا يمكن اقتباس قيمة مفردة للعمر النصفى $t_{1/2}$ للدواء عندما يُظهر حرائك الإزالة بالرتبة صفر، ولا ريب أن العمر النصفى ينقص عندما يهبط التركيز البلازمي وتنصح حسابات الإزالة والتخريج dosing السهلة مع الإزالة بالرتبة الأولى (راجع ما سيأتى) معقدة جداً في الاستخدام العملي.

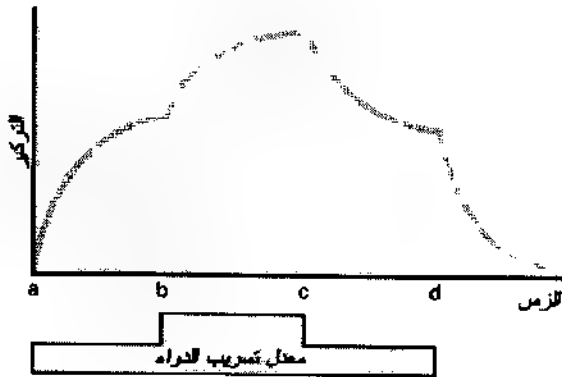
(تنطبق عمليات الامتصاص من الرتبة الأولى على المستحضرات العصبية المدخنة لتحديد وعلى العرسات الدوائية drug implants، ومثال ذلك، مضادات الدهون antipsychotics والهرمونات الجنسية sex hormones.

يمكن استعمال العمر النصفى للتكهّن بأسلوب تبدّل التركيز البلازمي استجابةً للبدء، أو التبدّل أو التوقف في إعطاء الدواء. وهذه الأحداث موصّحة في (الشكل 3.7) وفي النص التالي.

زيادات التركيز البلازمي

Increases in plasma concentration

يرتفع مقدار الدواء في الجسم مع تركيزه البلازمي، عندما يُسرّب بمعدل ثابت، حتى يصل إلى الثبات عندما يكون معدل إعطاء الدواء للجسم معادلاً تماماً لمعدل إزالته. يُدعى هذا بحالة الثبات *steady state*: يبقى مقدار الدواء ثابتاً في الجسم عند إحرازها، أي يكون التركيز البلازمي بحالة استقرار *plateau*، ويمكن افتراض تأثير ثابت للدواء. يرسم (الشكل 3.7)، التبدّلات الدقيقة في التركيز البلازمي الناتج عن التسريب الوريدي الفأيت. ويتضح تَمَوُّج التركيز البلازمي ما بين درى *peaks* وأغوار *troughs* عند إعطاء الدواء بجرعة متقطّعة فموية أو وريدية، ولكن يتعادل ارتفاع جميع الدرى وكذلك غَمَق جميع الأعوار مع الزمن؛ ويُدعى هذا أيضاً بتركيز حالة الثبات، لأن متوسط التركيز يكون ثابتاً⁷.



الشكل 3.7

زمن الوصول إلى حالة الثبات

Time to reach steady state

لا بدّ من معرفة زمن الوصول إلى حالة الثبات عندما يُعطى

⁷ يمكن أن تكون الدرى والأغوار ذات أهمية عملية للأدوية ذات النِسَب العلاجي المخصص، ومثال ذلك، المضادات الحيوية الأمينو عليكوزيدية *aminoglycoside antibiotics*، وقد يكون رصدها ضرورياً لكي من المصلحة المأمورية والفعّالة.

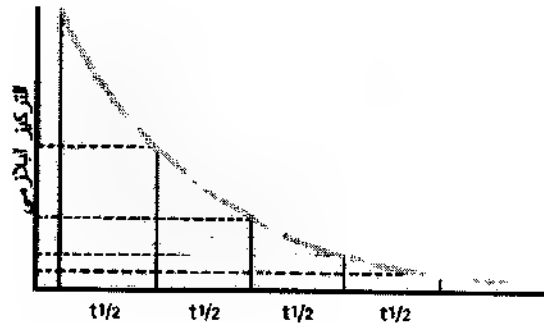
المساق الزمني لتركيز الدواء وتأثيره

Time course of drug concentration and effect

العمر النصفى البلازمي وتركيز حالة الثبات

PLASMA HALF-LIFE AND STEADY-STATE CONCENTRATION

يتبع أسلوب ارتفاع التركيز البلازمي أو انخفاضه عند بدء التحريج *Dosing* أو تبدّله أو إيقافه قوانين محدّدة بسيطة التسي تُوفّر وسائل لأجل تضيق رشيد لتأثير الدواء. ويُعدّ مفهوم العمر النصفى ($t_{1/2}$) أو الزمن النصفى *half-time* محورياً في فهم هذه الأمور. لنأخذ المساق الزمني للدواء في الدم إثر حقن بُلعة *bolus* في الوريد، أي جرعة مفردة محقونة في مدة ثوانى تميزاً عن التسريب *infusion* المستمر. يرتفع التركيز البلازمي سريعاً حالماً يدخل الدواء إلى الدم ليصل إلى الذروة *peak*؛ ومن ثم يحدث هبوط حادّ حالماً يتوزع الدواء في أنحاء الجسم (طور التوزيع *distribution phase*)، متنوعاً بانحدار ثابت مع إزالة الدواء من الجسم بواسطة الكبد أو الكليتين (طور الإزالة *elimination phase*). ويُعدّ زمن هبوط التركيز من أي نقطة في طور الإزالة إلى نصف قيمته هو نفسه دائماً، عندما تكون عمليات الإزالة من الرتبة الأولى؛ وبكلمة أخرى، يُعدّ العمر النصفى $t_{1/2}$ ، اللازم لهُبوط التركيز البلازمي للنصف ثابتاً كما هو موضح في (الشكل 2.7). لا حظ إتمام إزالة الدواء فعياً من تركيز الذروة في فترة خمسة أعمار نصفية $5 \cdot t_{1/2}$.



الشكل 2.7

يُعدّ العمر النصفى $t_{1/2}$ مُميزاً حركياً مفرداً للدواء من المفيد جداً معرفته.

انحدار التركيز البلازمي

Decline in plasma concentration

لما كان العمر النصفى $t_{1/2}$ هو الزمن اللازم لانحدار أي تركيز بلازمي إلى النصف، بدءاً من أي تركيز بلازمي لحالة الثبات (100%)، فإن التركيز البلازمي ينحدر إلى 50% بمرور $1 \times t_{1/2}$ وإلى 25% بمرور $2 \times t_{1/2}$ وإلى 12.5% بمرور $3 \times t_{1/2}$ وإلى 6.25% بمرور $4 \times t_{1/2}$ وإلى 3.125% من تركيز حالة الثبات الأصلي بمرور $5 \times t_{1/2}$.

وهكذا يمكن العمر النصفى من التكهّن بمعدل انحدار التركيز البلازمي ومناه بعد انقطاع التجرّيع dosing. وتُطبّق العلاقة بين العمر النصفى $t_{1/2}$ والزمن اللازم لبلوغ حالة الثبات على جميع الأدوية المطاوعة لحرائك الرتبة الأولى، وكما نستفيد من معرفة أن التبدّل في معدل تسريب الدوبوتامين (العمر النصفى 2 دقيقة) يوصّل إلى حالة استقرار في 10 دقائق، نستفيد كذلك بأن الجرعة الثابتة (المكررة) للديجوكسين (العمر النصفى 36 ساعة) تعطي التركيز البلازمي حالة الثبات بعد 7.5 يوماً فقط. تُعطي قيم عمر النصف البلازمي $t_{1/2}$ plasma في النص في الحالات المناسبة الخاصة. ولا بدّ من أن يعطي الاختلاف الطبيعي ضمن المجتمع محالاً من قيم العمر النصفى لأي دواء. وللتوضيح فقط، تُعطي قيم وسطى العمر النصفى مع إدراك وجود مجال في المجتمع يتراوح بمقدار 50% لكل من الاتجاهين، عن الشكل المصرّح به.

توجد بضعة قيم للعمر النصفى في (الجدول 1.7) بحيث يمكن البناء عليها في ما يتعلق بالتجرّيع في الممارسة السريرية.

العمر النصفى للتأثير البيولوجي $t_{1/2}$ Biological effect

هو الزمن اللازم لانحدار التأثير البيولوجي للدواء إلى النصف. يمكن توفير العمر النصفى للتأثير البيولوجي للأدوية التي تؤثر في المستقبلات على نحو تنافسي (ناهضات وضّاد المستقبلات الأدرينية الألفا- α والبيتا- β) بدقة معقولة. ولا يمكن توفيره في كثير من الأحيان، ومثال ذلك، مضادات الميكروبات عند تعيين النتيجة بعدد الكائنات العضوية المعدية infecting organisms وحساسيتها.

الدواء تسريباً وردياً بمعدل ثابت، للمحافظة على جدول تجرّيع dosing منتظم وللتأكد أيضاً على وجود مقدار ثابت من الدواء في الجسم وأن المريض لن يعاني من سمية حادة ولا انخفاطاً في التأثير. يُوفّر العمر النصفى الجواب عن ارتفاع التركيز البلازمي بمرور كل العمر النصفى بمقدار نصف الفرق بين التركيز الحالي وتركيز حالة الثبات النهائية (100%). كما يلي:

يصل التركيز في 1 عمر نصف واحد $1 \times t_{1/2}$ إلى 50% (100/2)

وفي $2 \times t_{1/2}$ $0\%75 = (50/2 + 50)$

وفي $3 \times t_{1/2}$ $0\%87.5 = (25/2 + 75)$

وفي $4 \times t_{1/2}$ $0\%93.75 = (12.5/2 + 87.5)$

وفي $5 \times t_{1/2}$ $0\%96.875 = (6.25/2 + 93.75)$ من حالة

الثبات النهائية.

يعتمد زمن الوصول إلى حالة الثبات عند إعطاء الدواء بمعدل ثابت (مستمر أو متقطع) على العمر النصفى $t_{1/2}$ فقط، ويُحدّد مقدار الدواء في الجسم ثابتاً بعد خمس أعمار نصفية $5 \times t_{1/2}$ للغايات العملية ويكون التركيز البلازمي مستقراً.

التبدلات في التركيز البلازمي

Changes in plasma concentration

يصحّح المبدأ نفسه على التبدّل من التركيز البلازمي لأي حالة ثبات إلى حالة ثبات جديدة تحصل عبر الزيادة أو النقصان في معدل إعطاء الدواء، الذي يوفّر بقاء الحرائك من الرتبة صفر. وهكذا يصل إلى تركيز حالة الثبات الجديدة فعلياً عندما يُبدّل معدل الإعطاء ليحدث ارتفاعاً أو انخفاضاً في التركيز البلازمي، ويستغرق زمناً معادلاً لخمس أعمار نصفية أي $5 \times t_{1/2}$ للوصول إلى حالة الثبات الجديدة.

لاحظ أنه يُعيّن المستوى الفعلي لأي تركيز بلازمي لحالة الثبات (كمقابل للوقت المستغرق لوصولها) من خلال الفرق بين معدل إعطاء الدواء (المدخلات) ومعدل إزالته (المخرجات output) فقط ويصل مع الزمن إلى تركيز حالة ثبات جديدة أكبر 50% من الأصلية عندما تبقى إزالة الدواء ثابتة وتُزاد إعطاؤه بمقدار 50%.

الدواء	$t_{1/2}$
أدينوسين adenosine	< 2 ثانية
دوبوتامين dobutamine	2 دقيقة
بسريل البنسلين benzylpenicillin	30 دقيقة
أموكسيسيلين amoxycillin	1 ساعة
باراسيتامول paracetamol	2 ساعة
ميدازولام midazolam	3 ساعة
تولبوتاميد tolbutamide	6 ساعة
أتينولول atenolol	7 ساعة
دوثيپين dothiepin (دوسولپين dosulcpin)	25 ساعة
ديازيبام diazepam	40 ساعة
بيروكسيكام piroxicam	45 ساعة
إيثوسكسيميد ethosuximide	54 ساعة

ولا شك أن العلاقة بين التركيز البلازمي والتأثير السريري للعديد من الأدوية أفضل من العلاقة ما بين الجرعة والتأثير. ومع ذلك تُعدّ المعالجة المرصودة غير قياس الدواء في البلازما ذات استعمال عملي فقط في حالات مختارة. وتتطلب هذه الأسباب بعض الاهتمام.

قد لا يستحق التركيز البلازمي القياس -Plasma con-
centration may not be worth measuring. تُعدّ هذه حالة الجرعة التي يمكن معايرتها مقابل تأثير سريع وسهل القياس مثل ضغط الدم (مضادات فرط ضغط الدم anti-hypertensives)، أو وزن الجسم (مُدرات البول diuretics)، أو النسبة الطبيعية الدولية INR (مضادات التخثر الفموية oral anticoagulants) أو سكر الدم (خافضات سكر الدم hypo-lycaemics).

الرصد العلاجي THERAPEUTIC MONITORING

تتعلق المسائل التي تُعنى الطبيب الممارس بتأثير الدواء بالأساس وليس ببديل تركيز الدواء البلازمي: حيث تتعلّق بالبدء onset والمقدار والمدة لفعل الجرعات الإفرادية. وتُعدّ سرعة الحصول على المعلومات الدقيقة حول المساق الزمني لفعل الدواء أقل من سرعة حصولها حول التركيز البلازمي. وهذا يتطلب زيادة في المعلومات حول العلاقة بين التركيز البلازمي وتأثير الدواء ولا سيّما مدى إمكانية التكهّن بالاستجابة المفيدة غير قياس تركيز الدواء في البلازما.

تُظهر الخبرة اختلاف المرضى كثيراً في مقدار الدواء المطلوب لإحراز الاستجابة نفسها فقد تختلف جرعة الوارفارين المُحافظة على التركيز العلاجي بمقدار 5 مرات بين الأفراد، وثمة أمثلة أخرى كثيرة. ويفاجئنا ذلك كثيراً ويُعرف بالتفاوت في معدلات استقلاب الدواء وبالاستعداد disposition واستجابة التسّج، ويبرز سؤالاً عن أسلوب الإحراز السريع لتأثير الدواء الأمثل لكل مريض، أي هل المعالجة الدوائية إفرادية؟ يكون الأسلوب المنطقي بافتراض علاقة للتأثير بتركيز الدواء عند مقرّ المُستقبل receptor في التسّج ويفترض هذا بنوره وجود علاقة ثابتة بين التركيز البلازمي والتركيز النسيجي، ولا يعتقد أن تكون بالضرورة مثل العلاقة الأولى.

عدم ارتباط التركيز البلازمي مع التأثير -Plasma con-
centration has no correlation with effect. تعدّ هذه الحالة مع الأدوية التي تؤثر على نحو متعذر العكس irreversibly وتُسمّى "أدوية اضرب واهرب hit and run drugs" لأن تأثيرها يدوم طويلاً بعد مغادرة الأدوية للبلازما. تُحطّم مثل هذه الأدوية أو تزيل فعالية النسيج المستهدف (إنزيم، مُستقبل) أو تزيله، ويحدث استرداد التأثير فقط بعد أيام أو أسابيع، عندما تأخذ إعادة التحليق resynthesis مكانها، ومثال ذلك، بعض مثبطات أكسيداز أحادي الأمين monoamine oxidase، والأسبرين (على الصفائح platelets)، وبعض مضادات الكوليستيراز والأدوية المضادة للسرطان.

الارتباط الضعيف للتركيز البلازمي مع التأثير Plasma
concentration may correlate poorly with effect. قد تسبب الحالات النهائية نتائج مضلّة عند قياس تركيز الدواء الإجمالي. ترتبط كثير من الأدوية الأساسية، ومثال ذلك، ديسوبيراميد disopyramide مع بروتينات الطور الحاد acute phase protein، ومثال ذلك البروتين السكري - ألفا الحمضي α_1 acid glycoprotein، الموجود بتركيز مرتفع كثيراً في الحالات

- الديجوكسين معالجة لتسرع القلب فوق البطيني supraventricular tachycardia وكثيراً ما يكون سبباً لها؛ يُساعد قياس ديجوكسين البلازما في تمييز سبب اضطراب النظم arrhythmia سواء بسبب قلة الديجوكسين أم كثرته.
- عندما لا يوجد تقييم سريع للتأثير يحوّل عليه، ومثال ذلك، الليثيوم لاضطراب المزاج mood disorder.
- لضبط امتثال المريض للتدبير الدوائي drug regimen، عند وجود فشل في التأثير العلاجي بالجرعة المتوقعة فعاليتها، ومثال ذلك، الأدوية المضادة للصرع antiepilepsy.
- لتشخيص الجرعة الدوائية المفرطة وعلاجها.

تفسير قياسات التركيز البلازمي

Interpreting plasma concentration measurements

إن النقاط التالية وثيقة الصلة بهذا الموضوع:

- ينبغي النظر إلى مجال التركيز العلاجي المستهدف، والمُقْبَس من أجل الدواء، كمرشد فقط، للمساعدة في توجيه التحريج dosing الأمثل وينبغي تقييمه مع المشعرات السريرية الأخرى للتقدم.
- يجب الأخذ بالاعتبار فيما إذا كان المريض يتناول الدواء بالزمن الكافي للوصول إلى شروط حالة الثبات، أي متى انقضت فترة 5 أعمار نصفية $5t_{1/2}$ على بداية التحريج dosing أو على التبدّل الأخير في الجرعة. وفي حالة الأدوية التي تُبدّل معدلات استقلالها نفسها عبر تحريض الإنزيم، مثل الكاربامازيبين carbamazepine والفينيتوين phenytoin، فمن الأفضل السماح بمرور 2 - 4 أسابيع ما بين تغيير الجرعة وقياس التركيز البلازمي. حيث يُعدّ الإعتيان sampling مُضللاً بوجود ارتفاع في التركيز البلازمي أو هبوط باتجاه حالة الثبات.
- يجب الأخذ بالاعتبار فيما إذا كان ينبغي قياس تركيز الذروة peak أو الغور trough. وكبدأ عام يُرْعَب بمعرفة التركيزين عندما يمتلك الدواء عمر نصفياً قصيراً؛ يُساعد رصد تراكيز الذروة (15 دقيقة بعد الجرعة الوريدية) والغور (قبل الجرعة التالية مباشرة) للجنتاميسين gentamicin (العمر النصف 2.5 ساعة) في توفير النجاعة efficacy دون

الالتهابية. ويرجع الارتفاع الناتج في تركيز الدواء الكلي إلى زيادة التركيز المرتبط (اللافعال) وليس الحرّ (الفعال) فتكون علاقته مع التأثير ضئيلة عند قياس الدواء الإجمالي. ويمكن إنجاز العلاقة الأفضل من خلال قياس الدواء الحرّ (الفعال) في ماء البلازما ولكن هذا أصعب تقنياً وعادةً ما يُرصد الدواء الإجمالي في البلازما في الممارسة السريرية الروتينية.

قد لا يقيس إجراء المقايسة assay مُستقلّبات الدواء الفعالة فارماكولوجياً، ومثال ذلك بعض مركبات البزورديازيبين benzodiazepines، وقد يقيس مُستقلّبات غير فعالة؛ وتُعد العلاقة بين التركيز البلازمي والتأثير في كلٍّ من الحدين ضعيفة.

الارتباط الجيد للتركيز البلازمي مع التأثير Plasma

concentration may correlate well with effect. عندما توجد هذه الحالة فقد يُفضّل رصد تقدير الجرعة dosage وفقاً للتركيز البلازمي (في ما يتعلّق بالمجال الأمثل المحدّد سابقاً) عندما يُعدّ قياس التأثير العلاجي غير ملائم.

لقد برهنَ رصد التركيز البلازمي فائدته في الأوضاع التالية:

- كمرشد إلى فعالية المعالجة، مثلاً، جنتاميسين البلازما ومضادات الميكروبات الأخرى مقابل الجراثيم الحساسة، وثيوفيلين البلازما من أجل الربو asthma، وسيكون سبورين ciclosporin الدم لتجنّب رفض الطعم transplant rejection.
- عندما يكون التأثير المرعوب تثبيط أحداث فردية غير متكرّره مثل النوبات الصرعية epileptic seizures أو نواب episodes اضطراب النظم القلبي cardiac arrhythmia.
- لإنقاص احتطار آثار الدواء الضارة، مثل الضرر الأذني otic damage مع المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية aminoglycoside antibiotics أو التأثيرات الضائرة لليثيوم على الجهاز العصبي المركزي CNS، عندما تكون الجرعات العلاجية قريبة من الجرعات السامة (النسب العلاجي منخفض).
- عندما يصعب تمييز نقص التأثير العلاجي عن السمية. يُعدّ

الامتصاص من السبيل المعدي المعوي

ABSORPTION FROM THE GASTROINTESTINAL TRACT

تُعدّ الأمعاء الدقيقة المقر الرئيسي لامتصاص المغذيات nutrients وهي أيضاً مكان دخول معظم الأدوية المعطاة فمياً إلى الجسم. ولهذا الجزء من المعى مساهمتان هامتان، هما مساحة السطح الهائلة وسببها الزغابات villi المعوية، والظهارة epithelium التي يترشح السائل من خلالها بسرعة استجابةً للفروق التناضحية osmotic التي تحدث بوجود الطعام. يتبعه إتاحة هامة للدواء على مخاطية mucosa الأمعاء الدقيقة، ويمكن لدخول الحركة الهضمية المضطربة إنقاص الامتصاص، أي عند إبطاء التفريغ المعدي للطعام، أو تسريع العبور المعوي بعدوى المعى gut infection. ويستطيع القولون امتصاص الأدوية وربما تعتمد كثير من مستحضرات الإطلاق المديد sustained release formulations على الامتصاص في القولون.

يتأثر امتصاص الأدوية القابلة للتأين من المخاطية الشدقية buccal mucosa بالبهاء pH الشائعة لها بين 6.2 - 7.2. تعدّ الأدوية الذوابة في الشحوم فعالة وسريعة بوساطة هذه الطرق لكون الجريان الدموي خلال المخاطية غزيراً فيُعَدّ الدخول إلى الدوران الجموعي مباشراً، ومُتَحَسِّناً فرصة إزالة الفعالية (ما قبل الجموعية presystemic) بالمرور الأول في الكبد (راجع ما سيأتى). لا تقوم المعنة بدور رئيسي في امتصاص الأدوية، ولا حتى الحمضية acidic منها أي اللامتأينة والذوابة في الشحم في البهاء pH المعدي، لأن مساحة سطحها أصغر بكثير من مساحة الأمعاء الدقيقة ويُعَدّ التفريغ المعدي سريعاً (العمر النصفى 30 دقيقة).

الدوران المعوي الكبدي

ENTEROHEPATIC CIRCULATION

يُوضّح هذا النظام عبر الأملاح الصفراوية bile salts المحفوظة بالدوران خلال الكبد والأمعاء والدم البابي portal قرابة ثمانسي مرات في اليوم. يقترن conjugate عدد من الأدوية مع حمض الغلوكورونيث في الكبد ويَطْرَح في الصفراء. تُعَدّ هذه الغلوكورونيدات glucuronides قطعية

سمية. وعادةً ما يُحَبَّد الاعتيان قبل الجرعة مباشرة للدواء ذي العمر النصفى الطويل؛ يُحَصَّل على الكبت المناخي immunosuppression الفعال مع السيكلوسبورين ciclosporin (العمر النصفى 27 ساعة) بتركيز غورية trough cocentrations من 50 - 200 ميكروغرام/لتر عند إعطائه بالقلم.

تظهر التراكيز البلازمية الموصى بها للأدوية ضمن هذا الكتاب عندما تكون وثيقة الصلة بهذا الشأن.

العمليات الحرائكية الإفرادية

Individual pharmacokinetic processes

يُعنى هذا القسم بعمليات امتصاص الأدوية في الجسم، وتوزّعها في أنحائها، واستقلابها بوساطته وإطراحها منه.

الامتصاص Absorption

تُحدّد الاعتبارات العامة للتشريح، والفيزيولوجيا، والبياثولوجيا، والفارماكولوجيا، والمداواة والملائمة conven- ience طرق إعطاء الأدوية. وهي عادةً:

- معروياً Enteral: بوساطة الفم (بلعاً) أو تحت اللسان sublingual أو امتصاصاً شديقاً buccal؛ وغير المستقيم rectum.
- حقناً Parenteral: حقناً أو تسريباً وريدياً، حقناً عضلياً، حقناً أو تسريباً تحت الجلد، وإنشاقاً inhalation، وتطبيقاً موضعياً topical application من أجل التأثير الموضعي (الجلد، العين، الرئة) أو الجموعي systemic (بطريق الأدمة transdermal).

- طرق أخرى، ومثال ذلك: داخل القرب intrathecal، داخل الأدمة intradermal، داخل الأنف intranasal، داخل الرغامى intratracheal، داخل الجنب intrapleural، وتُستعمل عندما تكون مناسبة.

إنّ ملامح الطرق المختلفة، ومزاياها ومساوئها وثيقة الصلة بالموضوع.

إلى مقدار الدواء المُحرَّر من الشكل الصيدلاني الجُرْعِي (إذ يُعَدُّ متوافراً للامتصاص) توافره البيولوجي *bioavailability*. وهذا يعتمد جداً على تركيبته الصيدلانية. فبالنسبة للأقراص، مثلاً، يمكن لحجم الحُسيم *particle* (المساحة السطحية المعرضة للمحلول)، والمواد المُخَفِّفَة، وحجم القرص والضغط المستعمل في ملائمة الأقراص أن تؤثر على التفتت *disintegration* والذوبان *dissolution* من ثم على التوافر البيولوجي للدواء.

يُتَوَقَّع من المُصنَّعين إنتاج مستحضر لا يتغير توافره البيولوجي وهكذا يُطْلَق المقدار نفسه من الدواء بالسرعة نفسها من أي تشغيله أو وجبة *batch* صناعية أو من أي اسم تجاري *brand* يتناوله المريض. حدثت فروقات جوهرية في التوافر البيولوجي لأقراص الديجوكسين لدى مُصنَّع واحد عندما بُدِلَت تقنية صنع الأقراص وماكنتها، ولوحظ أيضاً أن الأقراص التي تحتوي للمقدار نفسه من الديجوكسين ولكن مع شركات مختلفة، أها تُنتج تراكيز بلازمية مختلفة وتأثيرات مختلفة بالنتيجة، أي غاب التكافؤ البيولوجي *bioequivalence* وغاب التكافؤ العلاجي *therapeutic equivalence*. يميل الأطباء إلى تجاهل المستحضر الصيدلاني كعامل في الاستجابات المتفاوتة أو غير المتوقعة لأنهم لا يعرفونها ويشعرون بأنهم مخوَّلون لأن يثقوا بالمُصنَّعين المحترمين وبالسلطات التنظيمية الرسمية في تأكيد جاهزية المستحضرات

لمجرعة يُضَقَّط في الدواء أو يُقَرَّب مع مواد حاملة فارماكولوجي (مساعدات *excipients*)؛ وتتصنَّ أشكالها المختلفة أقراص الإطلاق المديد *sustained-release tablets* والأقراص المُطْلِيَّة (المَلَسَّة *coated tablets*). الكبسولة *Capsule*. يُؤمَّر الدواء في قشرة أو حاوية هلامية *gelatin*. المريج *Mixture*: مستحضر سائل للدواء للإعطاء الفموي. الحميلة *Suppository*: شكل - جرعة صلبة، مُكوَّنة من أجل الدخول *inserting* في المستقيم *rectum* (أو المهبل *vagina*)، وقد يدعى عندئذٍ بالعرَجَة *pessary*)؛ يمكن تصميمها للذوبان أو قد تصهر في درجة حرارة الجسم (يوجد مشكلة في تخزينها هذه الحالة في دول تتعدى درجة حرارة البنية 37 م°)، قد يكون السواغ *vehicle* الذي يُحمَل فيه الدواء دهناً *fat*، أو عيسرول مع هلام *gelatin*، أو ماكروغولات *macrogols* (نواتج تكثف متعدد *polycondensation* لأكسيد الإيثيلين *ethylene oxide*) مع هلام. الشراب *syrup*: يُؤمَّر الدواء في محلول سكري مُركَّز (مركَّز أو غيره). الأعرق *Linctus*: مستحضر سائل بزوج، لسعال عادةً.

polar جداً (متأينة *ionised*) حتى يمكن إعادة امتصاصها *reabs-orbed*؛ لهذا تبقى في المعى *gut*، وتُحلَّمَة *hydrolysed* بواسطة الإنزيمات والجراثيم المعوية، مطلقة الدواء الأم، الذي يعاد امتصاصه ثم يفتن في الكبد. يبدو أن عودة الدورة المعوية الكبدية تساعد في مساعدة التركيز البلازمي ومنه تأثير السولينداك *sulindac*، ورباعي نترات خماسي الايريثريتول *ethinyl-pentaerythritol tetranitrate* والإيثينيل إيستراديول *oral oestradiol* (في العديد من مانعات الحمل الفموية *contraceptives*).

التوافر المجموعي والتوافر البيولوجي

SYSTEMIC AVAILABILITY AND BIOAVILABILITY

عدد حقن الدواء وريدياً يدخل إلى الدوران المجموعي ثم يكسب الإتاحة ضمن السج والمستقبلات *receptors*، أي يتوافر 100% ليمارس تأثيره العلاجي. وعندما تُبَلَّغ الكمية نفسها من الدواء، لا يتلوها وصول المقدار الكامل إلى الدم البابي أولاً ومن ثم إلى الدوران المجموعي، أي قد يُعَدُّ توافره لتأثير العلاجي عن طريق الدوران المجموعي أقل من 100%. قد لا تُنَجَّر الاستجابة المتوقعة من الدواء ما لم يُؤخذ في الحسبان التوافر في الدوران المجموعي. وكاتجاه محدد تُطَبَّق اعتبارات التوافر المنقوص عندما يُعطى أي دواء يقصد منه التأثير المجموعي، عبر أي طريق غير الطريق الوريدي، وهذه المسألة هامة في الممارسة للإعطاء المعوي *enteral* ويُحَسَّب مدى التوافر المجموعي الاعتيادي بواسطة علاقته بالمنطقة تحت منحني التركيز البلازمي الزمن *area under the plasma cocentration curve* (AUC) بعد الجرعة الفموية المفردة إلى تلك الحاصلة بعد الإعطاء الوريدي للمقدار نفسه (الطريق الذي يُعَدُّ به التوافر المجموعي للدواء 100%). وهكذا يمكن مقارنة المستحضرات الصيدلانية المختلفة للدواء نفسه. ويعتقد أن تكون العوامل المؤثرة على التوافر المجموعي ضمن ثلاث طرق رئيسية:

العوامل الصيدلانية⁸ *Pharmaceutical factors* يُشار

⁸ بعض تعاريف أشكال الجرعة - المعوية: القرص *tablet* شكل صلب

النسي يعول عليها. تشير الشركات الصيدلانية الجيدة على نحو معقول إلى أنها تبذل مجهوداً لجعل مستحضراتها معوكة على نحو متناسق، خشية من فقدان سمعتها الحسنة. يُعدّ هذا الشأن في غاية الأهمية عندما يتوجب تقدير الجرعة dosage بدقة (مضادات التخثر anticoagulants، ومضادات السكري antidiabetics، والستيرويدات الكظرية adrenal steroids). ويشير الأمر التالي من قبل Lauder Brunton عام 1897 إلى أن ظاهرة التوافر البيولوجي المتغير ليست بمجددة.

حدثت حالة مؤسفة جداً قبل زمن قليل مع طبيب كان قد وصف الأكونيتين aconitine لمرضى وزاد الجرعة تدريجياً. واعتقد بتأكده تماماً من معرفة ما كان يفعله. تَلَدَت مدخرات الصبدي من الأكونيتين، فتدبّر الطبيب بعضاً من الأكونيتين الحديد من مُصنّع آخر. ممّا جعله أقوى من الأول ثمرات كثيرة، فبات المريض مُعتلاً جداً لسوء الحظ. قال الطبيب، "لا يمكن أن يكون الدواء هو السبب"، ولإظهار صحّة ذلك، شرب الطبيب نفسه الجرعة فمات بالنتيجة. هكذا يتوجب عليكم تذكّر الفرق في المستحضرات المختلفة للأكونيتين⁹.

أي، كان توافرها البيولوجي مختلفاً فافتقدا التكافؤ العلاجي.

العوامل البيولوجية Biological factors تتضمن العوامل البيولوجية المتعلقة بالمعى gut تخزّب الدواء بالحمض المعدني، مثل النزيل البنسلين benzylpenicillin، والامتصاص المُختلّ بسبب النفس المعوي السريع والهضم لجميع الأدوية الممتصة ببطء. وقد ترتبط الأدوية بمكونات الطعام مثل ارتباط التتراسيكلينات بالكالسيوم (في الحليب milk)، وبالحديد iron، أو بالأدوية الأخرى (مثل، ارتباط الأدوية الحمضية بالكوليستيرامين cholestyramine) ويُعدّ المعقد الناتج لا مفعلاً^٩.

الإزالة ما قبل المجموعة (الممر الأول) Presystemic (first-pass) elimination. تظهر بعض الأدوية في الدوران المجموعي systemic بتركيزات منخفضة على الرغم من حقيقة

⁹ توفي الطبيب باضطراب نعوم قسبي و/ أو حمود محي cerebral depression. يُعدّ الأكونيتين قلوباً بائناً ولا مكان له في الطب

دخولها السريع إلى الخلايا المعوية. ويستند السبب إلى مدى الاستقلاب المُعتبّر لمثل هذه الأدوية أثناء الممر المُفرّد لها من خلال جدار المعى gut والكبد (على نحو رئيسي). ويعد هذا ملمحاً هاماً لطريق الفم، وقد يصل مقدار قليل يتراوح ما بين 10 - 20% من الدواء الأم إلى الدوران المجموعي دون تبدل unchanged. وعلى النقيض من هذا، يتوافر 100% من الدواء مجموعياً عندما يُعطى داخل الوريد. ويتعرّض المريض إلى تراكيز أعلى، ولكن مع تأثير أكثر مما يمكن تكهّنه. وعندما يُنتج الدواء مستقلبات فعالة، فقد لا تكون الفروق بالجرعات على قدر ما يتوقّع بالاعتماد على فروق التركيز البلازمي للدواء الأم بعد الإعطاء الوريدي أو الفموي. وبعد وجود الدواء في الدوران المجموعي، يخضع حوالي 20% منه إلى عمليات الاستقلاب الكبدي في كل دورة بغضّ النظر عن طريق الإعطاء المستعمل، ويعادل هذا نسبة الناتج القلبي cardiac output التي تمرّ في الكبد.

وعلى قدر درجة فروق الإزالة (الإطراح) elimination قبل المجموعة بين الأدوية وبين الأفراد، تُضاف ظاهرة الإزالة بالممر الأول إلى اختلاف variation التراكيز البلازمية المجموعية، ولاسيما في الاستجابة البدئية للأدوية الخاضعة لهذه العملية الحرائكية. ويمكن إنقاص الإزالة قل المجموعة وزيادة التوافر البيولوجي بتناول جرعة مفرطة overdose من الدواء؛ وهذا قد يفسّر البدء onset السريع لسمية الأدوية المضادة للذهان antipsychotic drugs، التي يخضع الكثير منها للإزالة بالممر الأول.

تتضمّن الأدوية ذات الإزالة الهامة قبل المجموعة ما يلي:

المسكنات Analgesics	محسّرات للمستقبلة الأدرينية Adrenoceptor blockers	غير ذلك
ديكستروبروبوكسوفين dextropropoxy phene	لايبتالول labetalol	كلوميثيازول clomethiazole
مورفين morphine	بروبرانولول propranolol	كلوربرومازين chlorpromazine
بنزازوسين pentazocine	ميثوبرولول metoprolol	ثنائي نترات الايسوسوربيد isosorbide dinitrate
بيثيدين pethidine	أوكسبرينولول oxprenolol	نورتريبتيلين nortriptyline

ulceration (أقرص كلوريد النوتاسيوم ذات الإطلاق المديد sustained - release وكذلك أقرص الدوكسي سيكلين doxycycline)، ولاسيما عند المسنين الواهنين feeble elderly والمصابين بتضخم أذين أبسر enlarged left atrium يرتطم بالمريء¹¹.

مزايا التأثير في المعى For effect in the gut هي وضع الدواء عند مقرّ فعله (النيموسين، وطارادات الديدان anthelmintics)، ويمكن أن يكون التركيز الموضعي للأدوية اللامتصّة أعلى من التركيز المأمون في الدم. أما المساوئ فهي احتمال تفاؤب توزع الدواء، وإصابة كامل ثخانة الجدار المعوي في بعض أمراض المعى (الزحار العصوي bavillary dysentery الوخيم، والتيفية typhoid) وقد تحتاج إلى تركيز دموي فعال (وتراكير لمعية luminal أيضاً).

الطريق تحت اللسان أو الطريق الشفوي للتأثير المجموعي Sublingual or buccal for systemic effect

المزايا هي الحصول على تأثير سريع، مثل إعطاء ثلاثي نترات الغليسيريل glyceryl trinitrate كبخاخ ضبوبي aerosol spray، أو كأقرص تحت اللسان التي يمكن مضغها لإعطاء مساحة سطحية أكبر للمحلول. وإن لفظ القرص حارح الفم يُنهي التأثير.

أما المساوئ فهي عدم الملائمة للاستعمال المتكرر وتهيج irritation الغشاء المخاطي والإلحاح salivation الزائد المُعزّز للابتلاع swallowing، ممّا يقيص المزايا بالإزالة قبل المجموعية عن طريق جانبي.

شهدت تُشرّق choke أثناء شربها. وبين الاستقصاء وجود جيب بلعومي pharyngeal pouch مملوء بالأقرص tablets والهايط capsules. وتُشرّق صبط ضغطها الدموي على إثر سرعة ذلك الجيب. Birch D J. Dehn T C B 1993 Britich Medical Journal 306: 1012.

¹¹ ينبغي تناوّل الأشكال الصيدلانية الجرعية الصلبة الكلاسيكية بوصفة الوقوف متبوعة بتناول 150 مل من الماء (كوب شاي)؛ يُضعف مرور الدواء حتى بوصفة الجلوس (الضغط داخل البطن أعلى). ينبغي على الأقلّ إحداث الرصى الجلوس وتناول 3 أو 4 أضعاف سعة الفم من الماء (سعة الفم mouthful = 30 مل) أو كوب مملوء cup full بالماء. إذ لا يعرف بعض المرضى أن عليهم تناول الماء أصلاً.

تُقصّ الإزالة بالمرور الأول وتُزاد التوافر المجموعي في تشمع الكبد الوخيم sever hepatic cirrhosis المصحوب باختلال وظيفة الحلية الكبدية ونشوء قنوات محوثة chunting للدم إلى الدوران المجموعي من دون المرور من خلال الكبد. ينتج عن هذه التبدلات زيادة الأرجحية في استجابة مبالغ بها تجاه الجرعات الطبيعية من الأدوية ذات التصفية clearance الكبدية المرتفعة، وسّمية صريحة أحياناً.

وتعمل الأدوية التي تُبدي ظاهرة المرور الأول الكبدي هذا الأمر وذلك بسبب سرعة استقلالها به. لهذا يُعدّ معدّل إبقاء الدواء إلى الكبد، أي جريان الدم، المحدّد الرئيسي لاستقلابه. يُستقلّب الكثير من الأدوية الأخرى بصورة كاملة في الكبد ولكن معدّل أبطأ ولذا لا يُعدّ الفقدان بسبب المرور الأول في الكبد هاماً. لا تحتاج الجرعة المحقونة من هذه الأدوية للإلتعاص في حساب الإزالة قبل المجموعية وتتضمن مثل هذه الأدوية الديازيبام diazepam، والفيسيتوين phenytoin، والثيوفيللين theophylline، والوفارين warfarin.

مزايا الإعطاء المعوي ومساوئه

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF ORAL ADMINISTRATION

من خلال البلع By swallowing

تُعدّ مزايا التأثير المجموعي For systemic effect ملائمة ومقبولة.

إن المساوئ هي أرجحية تأجيل الامتصاص، وإنقاصه أو حتى تحسينه بعد الطعام أو إبطائه أو جعله لا منظم irregular بعد الأدوية التي تنبط حركية المعى gut (مضادات المוסكارين antimuscarinic، والأفيون opioid). وتُعدّ الفروق في الإزالة قبل المجموعية سبباً في اختلاف تأثير الدواء بين المرضى. لا تُمتصّ بعض الأدوية (جنتاميسين) ويتخطّم بعضها في المعى (الأنسولي، أو أكستوسين oxytocin، وبعض البسيلييات). يمكن للأقرص المأخوذة مع كمية قليلة جداً من السائل وفي وضع الاستلقاء أن تستقرّ في المريء oesophagus ويتأجل امتصاصها¹⁰ وقد نسب التفرّج

¹⁰ نبي مثل امرأة في الاستجابة للمداواة المضادة لمرط ضغط الدم عندما

الإعطاء المستقيمي Rectal administration

للتأثير الجموعي For systemic effect (تحميل أو محاليل).

عملك مخاطية المستقيم إمداداً غنياً بالدم واللمف lymph، وتُعدّ متطلبات الجرعة عموماً كمتطلبات الاستعمال الفموي نفسه أو أكثر قليلاً. تدخل الأدوية إلى الجهاز البابي portal على نحو رئيسي، ولكن يمكن للأدوية الخاضعة للإزالة الكبديّة بالمرور الأول التهرب من ذلك عندما تُمتصّ من المستقيم الأسفل الذي يسّرح مباشرة إلى الدوران الجموعي. وهكذا تعتمد درجة الإزالة قبل المجموعة على التوزّع ضمن المستقيم ولا يمكن التكهّن بأسلوبه.

تكون مزاي الإعطائ المستقيمي بإمكانية إعطاء الدواء المُهَيّج irritant للمعدة بواسطة تحميمة suppository (الأمينوفيلين، والاندوميثاسين)؛ وتُعدّ الطريق مناسباً في القيء vomiting، وداء الحركة motion sickness، والشقيقة migraine أو عند عدم تمكّن المريض من البلع swallow أو عند فقدان التعاون (التركي sedation عند الأطفال).

إنّ مساوئ الإعطائ المستقيمي نفسية إذ يرتبك المريض من هذا الطريق أو قد يحبه كثيراً جداً وقد يحدث التهاب مستقيمي مع الاستعمال المتكرّر ولا يمكن التعويل على الامتصاص، ولاسيّما مع امتلاء المستقيم بالبراز.

للتأثير الموضعي For local effect، مثلاً: يعد استعمال الإعطاء المستقيمي واضحاً في التهاب المستقيم proctitis أو التهاب القولون colitis.

أظهر المسّح survey في المملكة المتحدة أن نسبة "جوهرية" من المرضى لم تنزع الغلاف قبل إدخال التحميمة.

المزايا والمساوئ في الإعطاء حقناً

ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF PARENTERAL ADMINISTRATION

(للتأثير الجموعي والموضعي)

داخل الوريد (البلعة أو للتسريب)

Intravenous (bolus or infusion)

تحقن البلعة الوريدية i.v.bolus، أي، الحقنة السريعة،

التي تُعبّر إلى الدوران حيث تُحقف بالتدريج؛ وتؤتسى بصورة رئيسية إلى الأعضاء ذات جريان الدم العالي (الدماغ، الكبد، القلب، الرئة، الكليتان).

تكمّن المزايا في الإعطاء داخل الوريد بالتأثير السريع والتركيز الدموي الذي يمكن التكهّن به بقوة ويسمح طريق الوريد بالتعديل السريع للجرعة، وقد يوقف الإعطاء العاجل عند حدوث تأثيرات غير مرغوبة أثناء الإعطاء. يناسب هذا الطريق إعطاء الأدوية غير المحتصة من المحي أو المهيجة جداً (العوامل المضادة للسرطان) عند إعطائها بالطرق الأخرى.

أما المساوئ فتكمّن في خطر الإعطاء السريع، إذ قد يرتفع التركيز البلازمي بمعدل تكون معه الآليات الطبيعية للتوزّع والإزالة متسارعة. تؤثر بعض الأدوية أثناء زمن دوران الذراع اللسان (والدماغ) وهو 13 ± 3 ثواني؛ ويبدو أن حقن معظم الأدوية على مدى 4 - 5 أضعاف زمن الدوران يكفي لتجنب التراكيز البلازمية الزائدة. ينجم الخثار thrombosis الوريدي الموضعي. الذي يكون التسريب المُطَوَّل مسؤولاً عنه ومع جرعات البلعة للمستحضرات المُحرّشة، ومثال ذلك، الديازيبام diazepam، أو مكونات الجسيمات المجهرية microparticulate لسوائل التسريب، ولا سيّما عند استعمال الأوردة الصغيرة. كما تُعدّ عدوى infection القنطار داخل الوريد والخثرات الصغيرة على ذروته اختطّاراً أثناء التسريبات المطوّلة.

الحقن العضلي Intramuscular injection

إنّ الجريان الدموي في عضلات الذراع العلوية أكبر منه في الكتلة الألوئية gluteal والفخذ thigh، ويزداد مع التمرين الفيزيائي. (عادةً لا تكون هذه التأثيرات مهمة، ومع ذلك فقد نشأ اضطراب خارج هرمي extrapyramidal disorder لدى أحد لاعبي كرة القدم قرب نهاية الشوط بعد إعطائه حقنة عضلية من فينوثيارين المديد الإطلاق sustained-release phenothiazine، والسبب المفترض هو امتصاص الدواء السريع).

إنّ الموثوقية reliable إحدى مزايا هذا الطريق ويعد مناسباً لإعطاء الأدوية المهيجة irritant، ويمكن استخدام مستحضرات

المذخر depot (مضادات الدهون، ومانعات الحمل الهرمونية) بفواصل شهرية أو أطول. إن الامتصاص مع الحقن العضلي أسرع من الامتصاص بعد الحقن تحت الجلد بكثير (تُمتَصَر) المستحضرات الدوائية في خلال 10 - 30 دقيقة).

أما مساوئ هذه الطريق فهي عدم قابلية الإعطاء الذاتي، وقد يكون مؤلماً، ولا يمكن نزع المستحضر المذخر depot formulation إذا ما حدثت تأثيرات ضائرة.

الحقن تحت الجلد Subcutaneous injection

تكس مزايا هذا الطريق في معولته وقابليته للإعطاء الذاتي.

أما مساوئه فهي الامتصاص الضعيف عند وجود الفشل أو العصور الدوراتسي المحيطي. ويمكن أن يسبب إعادة الحقن في مقر واحد ضموراً شحمياً lipatrophy، مسبباً امتصاصاً مضطرباً (أنظر الأسولين).

من خلال الاستنشاق By inhalation

على شكل غاز As an gas، ومثال ذلك، المنتجات أو المخدرات الطيارة volatile anaesthetics. كضباب As a aerosol، ومثال ذلك، موسعات القصبات الناهضة لمستقبلة الأدرينية - البيتا β . تُعد الضبوبات جسيمات مُعلَّقة في غاز، وهي صغيرة بما يكفي لبقائها في المعلق suspension مدة طويلة بدلاً من تنفُّلها السريع بتأثير الجاذبية؛ قد تكون الجسيمات سائلة (ضباب) أو صلبة (دخان).

كمسحوق As a powder، ومثال ذلك، كروموجليكات الصوديوم sodium cromoglicate. ويُعد حجم الجسم وسرعة الجريان هامين. تُحسّر معظم الجسيمات ذات القطر الأعلى من 5 ميكرومتر في المناطق التنفسية العلوية؛ وتصل الجسيمات التي يقارب قطرها 2 ميكرومتر إلى القصيبات bronchioles النهائية؛ وتُورَف السبة الكبيرة من الجسيمات الأقل من ميكرومتر. تتناقص سرعة جريان الهواء بدرجة لا بأس بها مع ازدياد تفرغ القصبات، مما يعزّز ترسب الدواء محيطياً.

تكمن مزايا الاستنشاق في القدرة على التناول السريع للأدوية العازية أو إزالتها، معطيةً تصبباً دقيقاً مما يكسب هذا

الطريق سمة الاستعمال في التبيج أو التخدير العام general anaesthesia منذ أيامه الأولى. يُعد الإعطاء الذاتي عملياً. وتُورَف الضبوبات aerosols والمساحيق powder تركيزاً موضعياً عالياً من أجل الفعل على القصبات bronchi، وتصغير التأثيرات المجموعية إلى حدّها الأدنى.

أما مساوئ الاستنشاق فتكس في الحاجة لأداة خصوصية (يجد بعض المرضى الضبوبات المضغوطة صعوبة الاستعمال على الوجه الأفضل)، وقد يسبب الدواء التهيج للمريض الواعي. وقد تسبب القصبات المسدودة (سدادات مخاطية في الربو) فشلاً علاجياً.

التطبيق الموضعي Topical application

للاستعمال الموضعي، ومثال ذلك، الجلد، العين، والرقبة، والقناة الشرجية، والمستقيم، والمهبل vagina. تكون المزايا بتوفير تركيز موضعي مرتفع دون تأثير مجموعي (عادةً¹²).

أما للمساوئ فهي إمكانية حدوث الامتصاص، ولا سيما بوجود قهقك نسيجي بحيث ينتج تأثير مجموعي، ومثال ذلك، الستيرويدات الكظرية والنيوميسين على الجلد، والأثروبين على العين. وقد يسبب الإعطاء العيني ocular محصرات المستقبل الأدرينية - البيتا β تأثيرات مجموعيه (تُحوّل عن أي إزالة بالمرور الأول) وتُعد مثل هذه القطرات العينية مضادة استطباب لمرضى الربو أو المرض الرئوي المزمن¹³. وثمة أدبيات

¹² حكاية عديرة: يُلع عن إصابه رجل كبير عمره 70 عاماً بتضخم ندي أيسر فحسّغ لاستئصال الثدي mastectomy؛ وبسّ المحص اهستولوجي وجود الثدي الحميد benign gynaeomastia وبعد عشرة أشهر تصمّم الثدي الأيمن. وكانت اختبارات الوظيفة الصّائوية endocrine طبيعية لكن المريض نفسه تأثر بحقيقة أن زوجته كانت تستخدم كريمًا مهلبًا (يحتوي 0.01% دينستروال dinestrol) مدتيًا من أجل التهاب المهبل الضموري atrophic vaginitis ولكنه استعمل مؤخرًا لتسهيل الاتصاف الجنسي مرتين إلى ثلاث مرات أسبوعياً. وقد نُفِي «مرض هذا للكرم بعد اقتراف أن الامتصاص القضيبسي penile للايستروجين كان مسؤولاً عن هذا الاضطراب في الثدي. ومن ثم رال الثدي الرجل gynaeomastia في لثدي بلنقي Di Raimondo C V et al 1980 New English Journal of Medicine 302, 1089

¹³ يمكن لقطرتين من محلول التمولول 0.5%، قطرة لكل عين، أن تعادل 10

ويرتبط جزء آخر مع بروتينات البلازما وآخر مع النسيج. وكثيراً ما يكون التوزع متفاوتاً لأدوية قد ترتبط انتقائياً مع بروتينات البلازما أو النسيج أو تتوضع ضمن أعضاء مخصوصة. ويؤثر مقررَ توصع الدواء على تأثيره بوضوح، ومثال ذلك، كون الدواء يعبر الحائل الدموي الدماغي ليدخل الدماغ؛ ويؤثر كذلك المدى وقوة تأثير الارتباط بالبروتين أو النسيج (الدواء المحزون) على الزمن الذي يستغرقه الدواء في الجسم ومدة تأثيره بالنتيجة.

يُنَاقَش الآن توزع الدواء، وتقدير كميته وتطبيقاته السريرية.

حجم التوزع DISTRIBUTION VOLUME

حجم توزع الدواء هو الحجم الذي يبدو أن الدواء يتوزع فيه (أو يشغلُه) إذا كان التركيز خلال الجسم ممدداً للتركيز في البلازما، أي، كما لو كان الجسم حجراً مفرداً.

إن طراز التوزع من البلازما إلى سوائل الجسم الأخرى والنسج مُعَيَّر لكون دواء يدخل الدوران، وهو مختلف بين الأدوية. وتتطلب المعلومات الدقيقة عن تركيز الدواء الواصل إلى النسيج والسوائل المختلفة عيّنات خزعية biopsy، وعادة ما لا يتوفر ذلك للبشر لأسباب مفهومة (مع أن التصوير المقطعي tomography ذا الإصدار الموجب يُعَدّ سبباً في الحصول على معلومات مشابهة¹⁵). وما يمكن اعتيانه سريعاً في البشر هو بلازما الدم، ويعطى تركيز الدواء فيها حساباً عن الجرعة، ويعد قياساً عن ميل الدواء للبقاء في الدوران أو التوزع من البلازما إلى النسيج. فيعدّ حجم توزع الدواء صغيراً عندما

¹⁵ يُستَبدل النظير المشع isotope المُصدِر للبوزيترون في التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) positron emission tomography، ومثال ذلك، الأكسجين O¹⁵، الذي يُستَبدل بذرة ثابتة دون تعديل السلوك الكيميائي للجزيء. وبعد جرعة الإشعاع radiation منخفضة جداً ولكن يمكن تصويرها بالتصوير المقطعي باستعمال مكشافات ومأخذ - مُضَخَّة ضوئياً photomultiplier - scintillator detectors. يمكن استعمال تقنية PET لرصد تأثيرات الأدوية على الاستقلاب في الدماغ، ومثال ذلك، أطوار "الشغل on" و"الانكفاء off" في الباراكسونية ومثله تطبيقات كثيرة أخرى.

مكثفة عن هذا الموضوع تتصف بتعابير مثيرة للذهول من إمكانية حدوث التأثيرات الخطيرة، وحتى المميتة.

من أجل التأثير المجموعي For systemic effect تُطْلَق نُظْم الإيتاء بطريق الأدمة Transdermal delivery systems (TDS) الدواء خلال غشاء مُضَبَّط المعدل rate-controlling membrane إلى الجلد رس ثم إلى الدوران المجموعي. وكثيراً ما يتجنب مجوّهات التركيز البلازمي المترابط مع طرق إعطاء الدواء الأخرى، التي تحدث مع الإزالة بالمرور الأول في الكبد. يمكن إعطاء ثلاثي نترات الغليسيريل Glyceryl trinitrate والمعالجة التالية للإياس إعاضة الهرمون postmenopausal hormone replacement therapy بهذا الطريق على شكل لزقة لاصقة sticking plaster على الجلد¹⁴ أو كمرهم (ثلاثي نترات العليسيريل). وقد يُستَعمل بخاخ أنفي يحتوي السوماتريبتان sumatriptan لعلاج الشقيقة migraine.

التوزع Distribution

يجب أن يؤخَذ الدواء في الدم وفي أحياز compartments الجسم الأخرى عندما يُطلَب أن يعمل الدواء خلال الجسم أو يصل إلى عضو غير متاح بالإعطاء الموضعي. تتوزع معظم الأدوية على نحو واسع، فيذوب جزء منها في ماء الجسم،

مبي غرام عن طريق الفم.

¹⁴ ولكن قد يكون نُظْم الإيتاء بطريق الأدمة TDS نتيجة غير متوقعة، فقد تُنزع اللزقة اللاصقة من مكانها على نحو غير إرادي، وقد تحد طريقها إلى شخص آخر. وقد حص أب مصاب بمرط ضغط الدم صباح أحد الأيام ولاحظ مقدار لصقة الكلوندين clonidine من على ذراعه العنوي. ولم بعدها فطّيق لصقة جديدة. وقد قصي طفله في الشهر التاسع، اندي كان قد أخذ إلى سرير والده أثناء الليل لاحتياجه للراحة، يوماً مُهيجاً irritable وناقص النشاط، ورفض الطعام، لكنه شرب وتبول أكثر من المعتاد. وقد اكتشمت رقعة الكلوندين المفقودة على ظهره أثناء تحضيره لاحتام. ولاشك أن هذا حادث عرضي، ولكن الطفل يُسَرّ أيضاً بزخرفة اللصقة، ويعني احتمال التسمم من سوء الاستعمال، أو رمي الصفات الدوائية أو الجديده منها (مثال ذلك، الأفيون القوي، مستخدم في الرعاية المنطقية) أنه يعني حفظ هذه اللصقات الدوائية والتخلص منها بحرص يعادل حرص التعامل مع المستحضرات العنوية (Reed M T et al 1986 New England Journal of Medicine 314:1120).

ترتبط مع النسخ خارج الوعائية بقوة، أضعافاً كثيرة من حجم الجسم الإجمالي.

حجم التوزع هو حجم السائل الذي يظهر فيه الدواء متوزعاً بتركيز معادل للتركيز في البلازما.

توضّح القائمة في (الجدول 2.7)، بحالاً من أحجام التوزع الظاهرية. وقد طُبِّعت أسماء المواد التي تتوزع ضمن الفضاءات الفيزيولوجية (واستخدمت للقياس) بحرف مائل *italics*.

الدواء	حجم التوزع	الدواء	حجم التوزع
زرقة إيفانس <i>Evan blue</i>	3 (حجم البلازما)	أتيبولول	77
هيارين	5	ديباريام	140
أسبرين	11	بيثيديس <i>pethidine</i>	280
إنولين <i>inulin</i>	15 (الماء خارج الخلاوي)	ديجوكسين	420
جنتاميسين	18	بورترينيلين	1000
فروسميد <i>frusemide</i>	21	دوثيبين <i>dothiepin</i>	4900
أموكسيسيلين	28	كلوروكين	13000
أنتيبيرين <i>antipyrine</i>	43 (ماء الجسم الإجمالي).		

يحدث توزّع إنتقائي *Selective distribution* ضمن الجسم بسبب الألفة *affinity* الخصوصية بين أدوية خصوصية ومكونات الجسم الخصوصية. يرتبط كثير من الأدوية مع البروتينات في البلازما؛ ترتبط الفينوتيازينات *phenothiazines* ويرتبط الكلوروكين *chloroquine* مع النّسج التي تحتوي الميلانين *melanin*، وتتضمن الشبكية *retina*، ممّا يوضح

¹⁷ يشيع استعمال الأنتر Litres لكل كيلو غرام، لكنها تعطي تصوراً أقل حيوية من تعبير المصطلح "ظاهري *apparent*"، مثل الكلوروكين *chloroquine*.

يبقى معظمه في البلازما؛ ويعد حجم توزع اللّواء كبيراً عندما يوجد في النسخ الأخرى على نحو رئيسي.

تعد مثل هذه المعلومات مفيدة سريرياً. ضاع بالحسبان فرط جرعة اللّواء *overdose*. حيث تُعد إزالة اللّواء بواسطة اللّذّيال الدموي *haemodialysis* جهداً نافعاً فقط عندما توجد النسبة الكبيرة من حمل *load* الجسم الإجمالي في البلازما، ومثال ذلك الساليسيلات *salicylate* ذات حجم التوزع الصغير؛ لكن اللّذّيال الدموي لا يُعد معالجة مناسبة لفرط جرعة الدوثيبين *dothiepin* ذات حجم التوزع الضخم. وتعد هذه الأمور من العموميات على كل حال، ويجب حساب حجم التوزع بدقة عندما تكون معرفته ذات قيمة عملية.

يعد مبدأ إنجاز حجم التوزع أساسياً باستعمال صباغ *dye* لإيجاد حجم حاوية مملوءة بالسائل. إن تقسيم وزن الصباغ المضاف على تركيز الصباغ بعد إكمال المزج، يعطي حجم توزع الصباغ، وهو حجم الحاوية. ويمكن تعيين حجم توزع اللّواء في الجسم على نحو مشابه بعد إعطاء بلعة وريدية مفردة، عبر تقسيم الجرعة المعطاة على التركيز الذي أُبْحِرَ في البلازما¹⁶.

نتيجة لهذا الحساب، قلماً يتطابق حجم التوزع مع فضاء الجسم الفيزيولوجي مثل الماء خارج الخلوي *extracellular* أو ماء الجسم الإجمالي، لهذا يُعدّ قياساً للحجم الذي يشغله اللّواء في الظاهر بمعرفة الجرعة المعطاة والتركيز البلازمي المُتَحَرَّج وبافتراض وجود التركيز نفسه في الحجم الكامل. ولذا عادةً ما يُشار له بحجم التوزع الظاهري *apparent distribution volume*. وفي الحقيقة، يُعدّ حجم التوزع الظاهري المستند إلى التركيز البلازمي المنخفض الناتج عن بعض الأدوية التي

¹⁶ يور المشكلة بوضوح في حالة عدم ثبات تركيز البلازما ولكنه يهبط بعد حقن البلعة *bolus*. وللتعامل مع هذا، نستفيد من حقيقة أن العلاقة بين لوغاريتم تركيز البلازما والزمن بعد الجرعة الوريدية المبردة تكون خطاً مستقيماً. يُؤدّد خط العلاقة بين لوغاريتم التركيز والزمن رجوعاً إلى الزمن صفر فيعطي تركيز البلازما النظري في لحظة إعطاء اللّواء. ويُتَركَ أن اللّواء يتوزع على نحو مدمج ومُوَحَّد ضمن حيز *compartment* واحد وهو حجم التوزع. تُغيّر هذه الآلية الأدوية على نحو مفيد وفقاً لمدى بقائها في الدوران أو نزعها خارجاً، على الرغم من أنها آتة رافعة كما يبدو.

قد يُحوّر المرض **Disease** ارتباط البروتين بالأدوية إلى مدى له علاقة سريرية كما يُظهر (الجدول 3.7). ففي الفشل الكلوي المزمن *chronic renal failure* بعد نقص ألبومين الدم *hypoalbuminaemia* واحتباس *retention* نواتج الاستقلاب التي تتنافس على مقرات الارتباط، مسؤولان عن نقصان ارتباط البروتين بالأدوية. وبعد الأدوية الحمضية المرتبطة بقوة بالبروتين هي الأكثر تأثراً، ومثال ذلك، الفينيتوين *phenytoin*، ولابد من الحرص الخاص عند بدء جرعة لمثل هذه الأدوية أو عند تحويلها لدى مرضى الفشل الكلوي (أنظر أيضاً وصف الأدوية في المرض الكلوي).

الجدول 3.7: أمثلة عن ارتباط الأدوية مع بروتينات البلازما وتأثيرات المرض.	
الدواء	% غير المرتبط (الحُر)
وارفارين	1
دياريم	2 (6% في مرض الكبد)
فروسيמיד <i>frusemide</i>	2 (6% في المتلازمة الكلوية)
(<i>furosemide</i>)	(<i>nephrotic syndrome</i>)
تولوتاميد <i>tolbutamide</i>	2
كلوفبرات <i>clofibrate</i>	4 (11% في المتلازمة الكلوية)
أميتريبتين <i>amitriptyline</i>	5
فينيتوين <i>phenytoin</i>	9 (19% في المرض الكلوي <i>renal disease</i>)
تريامترين <i>triamterene</i>	19 (40% في المرض الكلوي)
تريمثوبريم <i>trimethoprim</i>	30
ثيوفيلين <i>theophylline</i>	35 (71% في مرض الكبد)
مورفين	65
ديجوكسين	75 (82% في المرض الكلوي)
أموكسيسيلين	82
إيثوسكسيد <i>ethosuximide</i>	100

يؤدي مرض الكبد المزمن أيضاً إلى نقص ألبومين الدم وزيادة المواد الداخلية المنشأ *endogenous* مثل البيليروبين *bilirubin* الذي يمكنه التنافس على مقرات الارتباط على البروتين. وينبغي استخدام الأدوية الشديدة الارتباط بالبروتين عادةً بحذر خاص، والحذر من التركيز الحرّ الرائد للديازيبام *diazepam*، والتولوتاميد *tolbutamide* والفينيتوين *phenytoin*

حدوث اعتلال الشبكية *retinopathy*. وقد تتركز الأدوية أيضاً انتقائياً في نسيج خاص بسبب آليات النقل المتخصصة، مثل اليود *iodine* في الدرقية *thyroid*.

الارتباط مع بروتينات البلازما والنسج

PLASMA PROTEIN AND TISSUE BINDING

تجول الكثير من المواد الطبيعية في أنحاء الجسم حرة *free* حرياً في ماء البلازما وترتبط جزئياً مع بروتينات البلازما، تتضمن هذه المواد الكورتيزول، والثيوكسين، والحديد *copper*، والسحاس *copper* والنواتج الثانوية *byproducts* للاستقلاب الفيزيولوجي المتوسط في حالة الفشل الكبدي *hepatic* أو الكلوي *renal*. وتجول الأدوية أيضاً بحالتها المرتبطة بالبروتين *protein-bound* والحرّة *free*، وتكمن الأهمية في أن الجزء الحرّ *free fraction* هو الفعّال فارماكولوجياً بينما يُعدّ المكوّن المرتبط بالبروتين مستودعاً للدواء غير فعّال في حالته المرتبطة. وتكون الأجزاء الحرّة والمرتبطة في توازن حيث يُحلّ الدواء المتحرّر من الجزء المرتبط محلّ الدواء الحرّ المزال من البلازما بواسطة الاستقلاب، والدياليز *dialysis* والاطراح *excretion*.

يُعدّ الألبومين *Albumin* البروتين الرابط الرئيسي لكثير من المواد الطبيعية والأدوية. وتملك بنيتها المعقدة شحنة سالبة في باء *pH* الدم وقدرة قوية، مع ألفة *affinity* منخفضة (ضعيفة) للكثير من الأدوية القاعدية *basic*، أي يرتبط مع الكثير من الأدوية ولكن سرعان ما تُحرّر. يرتبط مقرّان خصوصيان على جزئي الألبومين الأدوية الحمضية *acidic* مع ألفة قوية ولكن هذين المقرّين قدرة منخفضة. وعموماً لا يُحبّذ إشباع *saturation* مقرات الارتباط على بروتينات البلازما في الجرعات المستخدمة لمعظم الأدوية.

تتضمّن بروتينات الارتباط الأخرى في الدم البروتين الشحمي *lipoprotein* والبروتين السكري الحمضي - الألفا *α₁-acid glycoprotein*، ويحمل كلاهما الأدوية القاعدية مثل الكينيدين، والكلور برومازين، والإيمبرامين *imipramine*. ومثل هذا الارتباط تطبيقات في رصد الدواء العلاجي وفقاً لتركيز البلازما. يرتبط الثيوكسين والهرمونات الجنسية في البلازما مع غلوبولينات نوعية *specific globulins*.

انقاص الذوبانية في الشحم

REDUCING LIPID SOLUBILITY

تميل التفاعلات الاستقلابية إلى جعل جزيء الدواء أكثر ذوباناً في الماء بالتدريج من أجل إزالته في البول.

نشأت الإنزيمات المُستقبلة للدواء أثناء التطور evolution لجعل الجسم مستعداً للمواد الذوابة في الشحم كمرَكبات الهيدروكاربون hydrocarbons، والستيرويدات والقلوانيات alkaloid، المأكولة مع الطعام¹⁸. وقد تدوم بعض الكيساويات البيئية على نحو غير مُعَيَّن في ترسباتها الدهنية fat deposits، مثال، الديكوفان (DDT) dicophane، مع عقاقيل cones- quences غير معروفة حتى الآن.

تبديل الفعالية البيولوجية

ALTERING BIOLOGICAL ACTIVITY

عادةً ما تكون النتيجة النهائية للاستقلاب إبطاً للفعالية البيولوجية، ولكن قد يكون للخطوات ما بين الفعالية البيولوجية وإبطائها، العقاقيل التالية:

1. تحويل المادة الفعالة فارماكولوجياً إلى غير فعالة: ويطبَّق هذا على معظم الأدوية.
2. تحويل المادة الفعالة فارماكولوجياً إلى مادة فعالة أخرى: ولهذا أثر في إطالة فعل الدواء.

الدواء الفعّال	المستقلب الفعّال
amitriptyline	لوميترينبتيلين
codeine	كودين
chloroquine	كلوروكين
hydroxycloquine	هيدروكسي كلوروكين
diazepam	ديازيبام
oxazepam	لوكسازيبام
canrenone	كلرينون
cpironolactone	سبيرونولاكتون

3. تحويل المادة العاطلة أو غير الفعالة inactive فارماكولوجياً إلى مادة فعالة، أي، طلائع الأدوية prodrugs؛ قد يمنح التأثير حسنةً أو سيئة. (ولذا تتبع العملية البند الأول السابق).

الذي ثبتَ عند مرضى هذه الحالة (أنظر أيضاً وصف الأدوية في مرض الكبد).

ثمّة قائمة بالنسب المثوية للدواء آخر، غير المرتبط أي الفعّال فارماكولوجياً، في (الجدول 3.7)، لتوضيح مجال التبدلات من خلال المرض، ونسبة هذه التبدلات في بعض الحالات المرضية المحددة. قد تتأثر الأدوية تأثيراً تنافسياً على مقرات ارتباط بروتينات البلازما كما سيأتي.

الارتباط مع النسيج Tissue binding تتوزع بعض الأدوية توزيعاً سريعاً إلى نواحي من الجسم غير البلازما، كما تُظهر النظرة على (الجدول 2.7)، ويتضمن ذلك كثيراً من الأدوية الذوابة في الشحم، التي قد تدخل مخازن الدهن fat، ومثال ذلك، معظم مركبات البنديازيبين ben-zodiazepines، والفيراباميل verapamil واللغوكالين lingo-caine. ويُعرف القليل عن النسيج الأخرى، ومثال ذلك، العضل muscle، مقارنةً مع الارتباط ببروتينات البلازما بسبب عدم إمكانية الحصول على عيّنات نسيجية إلاً بواسطة الخزعة الباضعة invasive biopsy، ولكن يؤخّل الارتباط الشديد بالسح الإطراح elimination من الجسم ويُعَلِّل العمر النصف الطويل للكلوروكين والأميودارون amiodarone. قد تكون الإزاحة displacement من مقرات الارتباط بالنسيج آلية للتأثير الحرائكي.

الاستقلاب Metabolism

يعامل الجسم معظم الأدوية كمواد غريبة (أجنبية بيولوجياً xenobiotics) وتُعد موضوعاً لآلياته المختلفة في التغلب على المتطفلات، intruders الكيمائية. يُعدّ الاستقلاب مصطلحاً عاماً للاستحالات trans-formations الكيميائية التي تحدث ضمن الجسم وتُبدّل العمليات الاستقلابية الأدوية بطريقتين رئيسيتين هما:

• إنقاص الذوبانية في الشحم lipid.

• تبديل الفعالية البيولوجية.

¹⁸ تعقد الأسماك موادّ ذوابة في الشحم من خلال العلام gills. فلا تحتاج لمثل هذه الإنزيمات الاستقلابية المعقدة وهي لم تُعر عليها أصلاً.

المركبات. ويُعد بروتين الهيم haem، السيوكروم cyto-
chrome P450 الإنزيم الأهم، ويقوم بدورٍ في عملية تربط
الأكسجين الجزيئي وتضمينه في جزيء الدواء، لتشكيل
مجموعة هيدروكسيل جديدة.

تُجمع الأشكال الكثيرة من إنزيمات السيوكروم P450
(المُدعاة بنظائر الإنزيمات¹⁹ isoenzymes) في فصائل families
مُرمّزة بالحروف CYP (من السيوكروم cytochrome P450)
متبوعة بأعداد. وتنتمي غالبية الإنزيمات المعية بالاستقلاب
البشري إلى فصائل CYP1,2 و CYP3. وقمة تقسيم فرعي
صن هذه الفصائل مرمّزة بوساطة حرف كبير متبوع بعدد.
وتعد الفصيلة CYP3A الأهم عددياً، وتُكتشف في الاستحالة
البيولوجية biotransformation لمعظم الأدوية، وفي الحقيقة،
تُعبّر expressed فصيلة CYP3A4 خارج الكبد وقد تكون
عاملاً هاماً يوضّح التوافر الفعوي الضئيل لكثير من الأدوية.
ويُعرف أكثر من 100 دواء كركائز substrates لفصيلة
CYP2D6، وأكثر من 60 دواء لفصيلة CYP2C9 وأكثر من
50 لفصيلة CYP2C19²⁰. يُحفز نظير إنزيم isoenzyme آخر
هو CYP2E1، تفاعلاً مُكتشفاً في استقلاب الكحول،
والباراسيتامول، والايسترايول oestradiol والإيثينيل
إيسترايول ethinyloestradiol.

وقد يوجد من كل هذه ما يعادل 200 نظير إنزيم منفصل
للسيوكروم P450 ويُعلّل هذا عدم حاجتنا إلى امتلاك إنزيمات
جديدة لكل دواء موجود أو يُخلَق الآن. يُشفر encoded كل
إنزيم بوساطة مورث gene منفصل ويؤدي الاختلاف في هذه
المورثات إلى فروق بين الأفراد، وأحياناً كثيرة بين المجموعات
الإثنية ethnic، إلى فروق قابلية استقلاب الأدوية. ويُورث
inherit الأشخاص المُتميّزون بتعدد الأشكال polymorphisms
قابلية مقروصة في استقلاب الأدوية الركيزة substrate وقد
تنتج السمية عندما تتراكم accumulate هذه الأدوية إذا

¹⁹ يُعدّ نظير الإنزيم isoenzyme واحداً من مجموعة الإنزيمات لسي تُسمّر

التفاعل نفسه ولكنها تختلف في البنية البروتينية

²⁰ Wolf C R, Smith G, Smith R L 2000, Pharma-
.cogenetics British Medical Journal 320. 987-990

المُدعاة غير الفعالة	المُستقلّبات (المستقلّبات) الفعالة	التطبيق
بنوريلاات benorilate	حمض الساليسليك والباراسيتامول	إسكافية نقصان السمية المعدية
كوليكالسيفرول cholecalciferol	1- ألفا - هيدروكسي - كوليكالسيفرول 1 α-hydroxy- cholecalciferol	
ميكلوفوسفاميد cyclophosphamide	4 - كيتو - ميكلوفوسفاميد 4 - keto - cyclophosphamide	
بيريندوبريل perindopril	بيريندوبريلات Perindoprilat	أقل اختطاراً على نقص الضغط بالتجربة الأولى
ليفودوبا levodopa	دوبامين dopamine	يمكن اللّيفودوبا وليس الدوبامين عبور الحائل الدماغي
سولينداك sulindac	سلفيد السولينداك sulindac sulphide	إسكافية نقصان السمية المعدية
سلفاسالازين sulfasalazine	حمض 5- أمينو ساليسليك 5-aminosalicylic acid	
تيرفينادين terfenadine	فكسوفينادين fexofenadine	تسرع قلب مهدّد للحياة عندما يُتّخذ الاستقلاب (الغذائي)
زيدوفودين zidovudine	تحتوي فصائل الزيدوفودين zidovudine triphosphate	

العمليات الاستقلابية

THE METABOLIC PROCESSES

يُعد الكبد إلى حد كبير العضو الأهم المُستقلّب للدواء،
رغم مساهمة عدد من النسخ أيضاً، التي تتضمن الكلية،
والعُغ، والرئة. والجلد. ومن المفيد التفكير باستقلاب
الدواء في طورين عريضين.

يُحدث استقلاب المرحلة الأولى phase 1 تبدلاً في جزيء
الدواء بوساطة الأكسدة oxidation، والاحتزال reduction أو
ال حلمهة hydrolysis وعادةً ما يُدخل الاستقلاب فيه مرقراً
فعالاً كيميائياً. قد يبقى المستقلب الجديد فعالاً بيولوجياً لكنه
يمتلك خصائص حرائكية مختلفة، مثل، العمر النصفي القصير.
تُعدّ الأكسدة أهم مجموعة مفردة هامة من التفاعلات،
ولاسمّا التفاعلات الخاضعة لما يدعى إنزيمات الأكسدة
(الصفروية microsomal) المحتلطة الوظيفية mixe-function
التي يشير اسمها إلى قدرتها على استقلاب ضروب واسع من

اعتمدت إزالة الفعالية inactivation على نظير إنزيم isoenzyme خاص.

تُنتج أكسدة بعض الأدوية في المرحلة الأولى تشكيل إيبوكسيدات epoxides قصيرة العمر، تُعد مستقبلات متفاعلة reactive بقوة. وتعد الإيبوكسيدات هامة لإمكانية ارتباطها على نحو متمتر العكس irreversibly من خلال روابط تساهمية covalent bonds مع مكونات الخلية؛ وبعد هذا بالواقع أحد الطرق الرئيسية في كون الأدوية سامة لسج الجسم. وأما الغلوتاثيون glutathione الذي يعدّ بيتيداً ثلاثياً tripeptide يتوالف مع الإيبوكسيدات، ويجعلها غير فعالة، فإن وجوده في الكبد يعدّ جزءاً من آلية دفاعية هامة تجاه الضرر الكبدى الناجم عن الهالوثان halothane والباراسيتامول.

يكشف استقلاب المرحلة الثانية Phase II اتحاد الدواء مع أحد الجزيئات القطبية polar (الدواء في الماء) الداخلية المنشأ العديدة، التي هي نواتج متوسطة للاستقلاب، ليُشكّل مركباً متقارباً conjugate ذوياً في الماء سرعان ما يراى عبر الكلية، أو في الصفراء bile إذا تعدّى وزنه الجزيئى 300. يشكل المورفين، والباراسيتامول والسالييلات مقارنات مع حمض الغلوكورونيك glucuronic acide (المشتق من الغلوكوز)؛ وتشكل الستيرويدات العموية المانعة للحمل مركبات سلفات sulphates؛ ويُوسّط acetylated الأيزونيازيد isoniazid، والفيليزين phenelzine والدابسون dapsone. وبعد الاقتران مع جزيء أكبر قطبية أيضاً آلية تُراى بواسطة المواد الطبيعية، مثل البيليرubin bilirubin على شكل غلوكورونيد glucuronide، والإيستروجينات oestrogens كسلفات sulphates، يُهيى استقلاب الطور II الفعالية الميولوجية على نحو ثابت تقريباً.

تحييض الإنزيم ENZYME INDUCTION

إن الآليات المتطورة في الجسم منذ ملايين السنين لأحد استقلاب المواد الغريبة تمكّنه من مواجهة التحديات البيئية الحديثة في تدخين التبغ، والملوثات الهيدروكربونية، ومبيدات الحشرات insecticides والأدوية. وتستجيب منظومات

الإنزيمات لدينا لفترات التعرض الزائدة عن زيادة المقدار والفعالية، أي، أها تُحَرّض induced؛ ثم تنقص إنتاج الإنزيم عندما ينتهي التعرض exposure. فعلى سبيل المثال، إن شرب الكحول الأول بعد فترة انقطاع، يمكن أن يكون له تأثير هام على السلوك. لكن الشراب المتناول نفسه في نهاية أسبوعين بشكل منتظم قد يمر دون ملاحظة لأن نشاط الأثر الكبدى للفرد قد ازداد (تَحَرّض) وهكذا يستقلب الكحول سرعة أكبر وله تأثيرات أقل، أي يُكتسب التحمّل tolerance.

عادة ما يشترك تحريض المواد inducing substances ببعض الخصائص الهامة: فهي تميل إلى الدوبان في الشحم؛ وتُعد من الركائز substrates، ومع ذلك كثيراً ما تكون ثانوية فقط، ومثال ذلك DDT (dichlorodiphenyl trichloroethane) للإنزيمات التي يحرضها وتملك عمراً نصفياً طويلاً عموماً. ويعتمد زمن بدء onset وانتهاء offset التحريض على معدل تقلب الإنزيم ولكن التحريض الهام يحدث أثناء أيام قليلة ويزول بعد أسبوعين أو ثلاثة أسابيع من سحب withdrawal المحرّض.

يلى ذلك إمكانية تعديل قدرة capacity الجسم على استقلاب الأدوية من خلال بعض الأدوية الطبية نفسها ومن خلال مواد أخرى، ولاسيما عند استخدامها لمدة طويلة؛ فملك هذه الظاهرة مقتضيات واضحة من أجل المعالجة الدوائية. وأظهرت أكثر من 200 مادة تحريضها للإنزيمات في الحيوانات لكن قائمة محرضات الإنزيمات في الإنسان أكثر تقييداً.

مواد تسبب تحريض الإنزيم في الإنسان	
اللحوم المشوية barbecued meats	ميبروامات meprobamate
الباربيتورات barbiturates	فينوباربیتال phenobarbital
الكرفس المسوق Brussels sprouts	فينيتوين phenytoin
كلربامازيبين carbamazepine	بريميدين primidone
DDT (ديكرفال) dactophane، ومبيدات الحشرات الأخرى	ريفامبين rifampicin
الإيثانول (الاستعمال المزمن)	عشبة القديس جون Saint John's Wort
غلوتيثيميد glutethimide	سلفينيازون sulphapyrazone
غيريوفولفين griseofulvin	تدخين التبغ

يُعد تحريض الإنزيم وثيق الصلة بالمعالجة الدوائية للأسباب

الإزالة (الاطراح) Elimination

تزال الأدوية من الجسم بعد تحوّلها جزيئاً أو كلياً إلى مستقبلات ذوابة في الماء، أو من دون استقلالها في بعض الحالات. ولتجنب التكرار ينطبق الحساب التالي على الدواء عندما تتداول العمليات الحركية مع كل من الدواء ومستقبلاته.

الجدول 4.7: بعض الأدوية التي تعمل عبر تثبيط الإنزيم.		
الدواء	الإنزيم المُثَبِّط	الحالة المُعالَجة
أسيتازولاميد	الأهمراز الكربونية	الزرق glaucoma
acetazolamide	carbonic anhydrase	
ألوپورينول	أكسيداز الزاين	النقرس gout
allopurinol	xanthine oxidase	
بيسروريد	نارعة كربوكسيل	داء باركنسون
benserazide	DOPA decarboxylase	Parkinson's disease
ثنائي السلفيرام	نازعة هيدروجين	الكحولية
disulfiram	aldehyde dehydrogenase	alcoholism
إنالابريل	الإنزيم المحوّل	فرط ضغط الدم
enalapril	للأنجيوتنسين	hypertension
	angiotensin	وفشل القلب
	converting enzyme	cardiac failure
موكلوبيميد	أكسيداز أحادي الأمين	الاكتئاب
moclopinide	نمط MAOA type A	depression
مصادات الالتهاب	سيكلو أكسجين	الألم
اللاستروبيدي		الالتهاب
		inflammation
سيليجلين	MAO B type	داء باركنسون
selegiline		

الاطراح الكلوي RENAL ELIMINATION

تُكتف الآليات التالية.

الترشيح الكلبي Glomerular filtration يعتمد معدل دخول الدواء إلى الرشاحة الكلبيية على تركيز الدواء الحر في ماء البلازما وعلى وزنه الجزيئي. حيث تُستبعد المواد

• قد تنتج تأثيرات دوائية هامة سريريا، ومثال ذلك، فشل مانعات الحمل الفموية، ونقص تثبيط مضاد التخثر anticoagulant، وفشل المعالجة الكيميائية السامة للخلية cytotoxic chemotherapy.

• قد ينجح المرض. إذ تزيد مضادات الصرع antiepilepsy من تحوّل الفيتامين D القوي dietary المتشكّل من مشأ داخلي، منتجاً مُستقبلاً غير فعال - يمكن في الواقع أن تؤدي حالة عَوَز الفيتامين D إلى تليّن العظام osteomalacia. ويمكن لنقص كالسيوم الدم hypocalcaemia أن يزيد النوبات fits وقد يؤدي الاختلاج convulsion إلى كسر fracture العظام المُزالة التمعّن demineralised.

• قد يؤدي تحمّل tolerance المعالجة الدوائية إلى معالجة أقل من المثالية ويوفر التحمّل توضيحاً لهذا مثل الدواء المضاد للصرع.

• ازدياد تغير الاستجابة للأدوية. قد يُعدّ التحريض الإنزيمي المُحدث بواسطة الإفراط في شرب الكحول أو التدخين سبباً غير مدرك لفشل الفرد في إبحار الاستجابة المتوقعة من الجرعة الطبيعية للدواء، ومثال ذلك، الوارفارين، والثيوفيلين.

• قد تكون السمية الدوائية أكثر حدوثاً. يُعدّ المريض أكثر ميلاً لنشوء السمية الكبدية بعد جرعة الباراسيتامول المفرطة بواسطة الإنتاج الزائد للمستقلب السام للكبد hepatotoxic وعندما تُحرّض إنزيماته بتناوله الريفاميسين rifampicin. (ويوجد مثل هذا المريض أيضاً مع انخفاض التركيز البلازمي للباراسيتامول على نحو مضمّل بسبب الاستقلاب المُسرّع).

تثبيط الإنزيم ENZYME INHIBITION

ربما تكون عقاقيل تثبيط استقلاب الدواء أكثر عمقاً من عقاقيل تحريض الإنزيم. وتعمل تأثيرات تثبيط الإنزيم بواسطة الأدوية أيضاً أن تكون أكثر انتقائية من تأثيرات التحريض. ولذا يُقدّم تثبيط الإنزيم نطاقاً أوسع في المعالجة (انظر الجدول 4.7).

وُعدّ تثبيط الإنزيم بواسطة الأدوية أيضاً الأساس لعند من

وكثيراً ما يكون عرض المعالجة في عدم امتصاص الدواء من المعى gut، ومثال ذلك، النيوميسين neomycin. وقد ينتشر الدواء الموجود في الدم أيضاً على نحو متفعل passively إلى لمعة المعى، اعتماداً على الباكاف الحمضية pKa الخاصة به وفرق الباهاء pH بين الدم ومحتويات المعى. إن فعالية الفحم المنشط activated charcoal بوساطة الفحم لمعالجة فرط جرعة الدواء، تعتمد جزئياً على امترازه adsorption لمثل ذاك الدواء المنتشر، ومن ثم أطراحه في البراز.

الإطراح الصفراوي Biliary excretion يمتلك الكبد جهازين للنقل الفعّال active transport أحدهما للحموض وآخر للأسس، مشاهين النيب الكلوي الدانسي، إضافة لوجود نظام لنقل الجزيئات غير المتأينة، ومثال ذلك، الديجوكسين digoxin، في الصفراء bile. تميل الجزيئات الصغيرة لإعادة امتصاصها بوساطة القنوات الصفراوية bile canaliculi وعادةً ما تُطرح المركبات ذات الوزن الجزيئي الأكبر من 300 فقط في الصفراء. (انظر أيضاً الدوران المعوي الكبدي).

الإطراح الرئوي PULMONARY ELIMINATION

تعدّ الرئتان طريقاً رئيساً لأطراح المبتحات أو المخدرات الطيارة volatile anaesthetics (وقيطها uptake). وبخلاف ذلك يعد دورها في أطراح الدواء تافهاً. على كل حال، يكتسب هذا الطريق أهمية ملحوظة في الطب الشرعي medicolegal حين يُقاس تركيز الإيثانول في الهواء المزفور expired من قبل سائقي الحافلات المكتنفين في حوادث طرق المواصلات (عن طريق مُحلّل التنفس breathalyser).

التصفية CLEARANCE

تُقيّم كمية إزالة الدواء من البلازما بمصطلحات تصفيته. يمتلك المصطلح المعنسى نفسه كتصفية الكرياتينين الكلوية المألوفة، وهي قياس إزالة الكرياتينين الداخلي المشأ endo-genous creatinine من البلازما. يمكن لقيّم التصفية توفير معلومات مفيدة عن المصير البيولوجي للدواء. وثمة طرق حرائكية لحساب تصفية الجسم الإجمالية والتصفية الكلوية

ذات الوزن الجزيئي الأكثر من 50000 من الرشاحة الكيبية في حين تمرّ المواد ذات الوزن الجزيئي الأقل من 10000 (تتصن جميع الأدوية تقريباً)²¹ بسهولة خلال ثقب pores الغشاء الكيبى.

الاطراح النيبى الكلوي Renal tubular excretion تُقلّ خلايا النيب الكلوي القريب الجزيئات المشحونة جداً من البلازما إلى السائل النيبى. وثمة نظامان لهذا النقل، أحدهما للحموض acids، ومثال ذلك، البنسلين، والبرونسيد probenecid، والفوروسيميد frusemide، والآخر للأسس basis، ومثال ذلك، الأميلوريد amiloride، والأمفيتامين amphetamine.

إعادة الامتصاص النيبى الكلوي Renal tubular reabsorption تحتوي الرشاحة الكيبية على الدواء بتركيزه الحر نفسه في البلازما، ولكن يُركّز السائل على نحو متقدّم مع جريانه النازل في الكلون nephron بحيث ينشأ مدرّج gradient للدواء في السائل النيبى أكثر تركيزاً منه في الدم الذي يروي الكلون. ولما كان للظهارة epithelium التنبية حصائص الغشاء الشحمي، فسيعتمد مدى انتشار diffuse الدواء العائد إلى الدم على دويانه الشحمي، أي على الباكاف الحمضية pKa الخاصة به في حالة الكهرل electrolyte، وعلى باهاء pH السائل النيبية. فعندما تزداد قووية هذا السائل يتأى الدواء الحمضي acidic وينقص دويانه في الشحم فتناقص عودة امتصاصه، في حين يصبح الدواء القاعدي basic لا متأناً un-ionised (أي يصبح أكثر ذوباناً في الشحم) فتزداد عودة امتصاصه. يعطى التداول مع باهاء pH البول تعبيراً مفيداً عند إعطاء بيكربونات الصوديوم sodium bicarbonate لقووة البول في معالجة الجرعة المفرطة overdose من الأسبرين.

الاطراح الفانطى FAECAL ELIMINATION

عندما يُؤخذ الدواء بقصد التأثير الجموعى بالفم، فقد تبقى نسبة في الأمعاء bowel وتُطرح excreted في البراز faeces.

²¹ تلك معظم لأدوية ورماً جريبياً أقل من 1000

مضادات الاكتئاب *Antidepressants*. تجنب الدواء كسيين
doxepin، فقد يسبب مُستقلّة هجوداً تنفسياً respiratory
depression.

مضادات اضطراب النظم *Antiarrhythmics* (القلبي
cardiac). يوجد الأميودارون amiodarone بمقدار مرتفع
والديسوبراميد disopyramide بمقدار متوسط ولكن لم يُبلغ
عن التأثيرات في الرضيع بالتقارير.

مضاد الصرع *Antiepilepsy*. ملاحظة تحذيرية عامة:
راقب الرضيع من حيث التهدئة sedation والرضاعة الضئيلة.
يوجد البريميدينون primidone، والإيثوسكسيميد etho-
suximide والفينوباريتال في اللبن بمقادير مرتفعة؛ أما مقادير
الفينيتوين phenytoin وفاليروات الصوديوم sodium
valproate فهي أقل.

مضادات الالتهاب *Anti-inflammatory*. يعدّ الأسبرين
(الساليسيلات salicylates) غير مأمون (قد يربط مع متلازمة
راي Reye's syndrome).

مضادات الميكروبات *Antimicrobials*. يوجد
الميترونيدازول metronidazole في اللبن بمقادير متوسطة؛
تجنب التعرض المطول له. ينبغي تجنب حمض الساليديكسيك
nalidixic acid والنيتروفورانتوين nitrofurantoin حيث ينتشر
عَوَز نازعة هيدروجين الغلوكوز -6- فسفات glucose-6-
phosphate deficiency (G6PD). وتجنب
الكلينداميسين clindamycin، والدابسون dapsone
واللينكوميسين lincomycin والسلفوناميدات sulpha-
mides. وأما الكلورامفينيكول chloramphenicol فهو غير
مأمون.

مضادات الدهان *Antipsychosis*. يُفضّل تجنب
الفينوثيازينات phenothiazines والبيوتروفينونات butyro-
phenones والفيوزانتينات thioxanthenes ما لم تكن
الاستطيات indication مُجبرة: تعد المقادير في اللبن قليلة
ولكن توصي الدراسات على الحيوانات بحدوث آثار ضائرة
على الجهاز العصبي النامي للطفل. ولاسيما بسبب دخول
مقادير متوسطة من السليريد sulphiride إلى اللبن. ويُفضّل

renal clearance، وكثيراً ما يؤخذ الفرق بين هاتين التصفيتين
ليمثل التصفية الكبدية hepatic clearance. إن التصفية
الكلىة للدواء الذي يُزال بالترشيح بوساطة الكلىة فقط، لا
يمكنها بوصفها تُعدّي معدّل الترشيح الكبيبي (124
مل/دقيقة للذكر البالغ، و10 مل/دقيقة للأنثى البالغة). فعندما
يمثل الدواء تصفية كلىة زائدة عن هذا، فيجب أن يكون
منظراً على نحو فعال actively بوساطة النبيات الكلىة
أيضاً، ومثال ذلك، بنزيريل البنسلين benzylpenicillin
(تصفية الكلىة 480 مل/دقيقة).

لبن الثدي BREAST MILK

تظهر معظم الأدوية الموجودة في بلازما الأم في لبنها بعد
فترة ما، ومع ذلك تُعدّ هذه المقادير صغيرة بحيث لا يكون
فقدان الدواء في اللبن هاماً كآلية للإزالة²². وعلى كل حال،
قد تُعدّ هذه المقادير الصغيرة هامة بالنسبة للطفل الرضيع
suckling الذي تكون آليات الاستقلاب والإزالة غير ناضجة
immature لديه.

لا تملك معظم الأدوية التي تناولها الأم خطراً على
الطفل، ولكن توجد الاستثناءات التالية:

الأدوية والإرضاع من الثدي²³

DRUGS AND BREAST FEEDING

السييل الهضمي *Alimentary tract*. قد يسبب
السلفاسالازين sulphasalazine آثاراً ضائرة adverse effects
ويبدو الميسالازين mesalazine مُفضلاً عنه.

مضاد الربو *Antiasthma*. يُزال الثيوفيلين theophylline
والذي يروفيلين diprophylline ببطء عند الوليد neonate:
راقب الميوجية irritability أو الترم المضطرب disturbed
sleep عند الرضيع infant.

مضاد السرطان *Anticancer*. غير مأمون unsafe بسبب
السمية الموروثة inherent.

²² لكن، يُعدّ لبن الثدي طريقاً رئيساً للإزالة بعد التسمم بالزئبق mercury poisoning.
²³ Bennett P N (ed) 1996 Drugs and human lactation. Elsevier, Amsterdam.

تُحْتَبَ الليثيوم lithium على الأرجح.

مزيلات القلق والمهدئات *Anxiolytics and sedatives*.

تعد مركبات البنزوديازيبين benzodiazepines مأمونة عندما تستخدم لفترة وجيزة ولكن الاستخدام المطول قد يسبب نيمومة somnolence أو قلة الإرضاع لدى الطفل.

محصرات المستقبل الأدرينية - البيتا *Beta-adrenoceptor blockers*. قد يحدث نقص سكر وُلَيْدِي. يوجد السوتالول sotalol والأتينولول بالمقادير الأكبر من غيرها.

الهرمونات *Hormones*. تُثَبِّط الإستروجينات oestrogens والبروجسترونات progestogens والأندروجينات androgens الإرضاع lactation بالجرعات المرتفعة. توجد محتويات مانعات الحمل الفموية التي تحتوي الاستروجين/ والبرجسترون بمقادير أقل بكثير من أن تسبب الضرر ولكنها قد تثبط الإرضاع lactation إذا لم يكن مُنَحَرّاً وجيّداً.

متنوعات *Miscellaneous*. يثبط البروموكريبتين bromo-criptine الإرضاع lactation. وقد يسبب الكافيين الهيجوية irritability عند الرضيع بالجرعات العالية.

تقدير الجرعة Drug dosage

يمكن تقدير الجرعة بخمسة أنواع رئيسية:

• الجرعة الثابتة **Fixed dose** يمكن الحصول على التأثير المرغوب المرضي تحت الجرعة السامة (العديد من موسعات الحديقة mydriatics وملينات البول diuretics والمسكنات analgesics ومانعات الحمل الفموية oral contraceptives ومضادات الميكروبات antimicrobials). ويمكن إعطاء الدواء بدرجة كافية لجعل التفاوتات الفردية غير هامة سريرياً.

• الجرعة المتغيرة **Variable dose** مع إحكامات بسيطة *crude adjustments*. تجعل الإحكامات adjustments الدقيقة الفروق غير المهمة قابلة للمقارنة هنا، وقد يصعب قياس نقطة النهاية العلاجية (الاكتئاب، القلق anxiety)، وقد تتغير الجرعة ببطء فقط (التسمم الدرقي thyrotoxicosis)، أو ببطء جداً بسبب العوامل المرضية الفيزيولوجية

pathophysiological factors (المسكنات والستيرويدات الكظرية adrenal steroids لتثبيط المرض).

• الجرعة المتغيرة **Variable dose** مع إحكامات دقيقة *fine*. تُوفّر الوظيفة الحيوية هنا (صعط الدم، سكر الدم) التي عادة ما تتغير بسرعة استجابة لتغيرات الجرعة، والتي يمكن قياسها تكراراً وبسهولة وتوفّر نقطة النهاية. ويجب أن يكون إحكام الجرعة دقيقاً. تقع المعالجة الميضية للقشرانيات الكظرية Adrenocortical replacement في هذه المجموعة، في حين تقع المعالجة الدوائية بالقشرانيات الكظرية-adreno-cortical pharmacotherapy في المجموعة الساقية.

• الجرعة المتحملة العظمى **Maximum tolerated dose** تستعمل عندما لا يمكن إنجاز التأثير العلاجي النموذجي بسبب حدوث تأثيرات غير مرغوبة (الأدوية المضادة للسرطان؛ وبعض مضادات المكروبات). وأما الطريق الاعنادي لإيجاد ذلك فهو زيادة حتى تبدأ التأثيرات غير المرغوبة بالظهور ومن ثم تُنْقَص قليلاً، أو مع رصد التركيب البلارمي.

• الجرعة المتحملة الدنيا **Minimum tolerated dose** لا يُعدّ هذا المفهوم شائعاً كسابقه، ولكنه يُطبّق على المعالجة الطويلة الأمد بالستيرويد القشر كُظْري adrenocortical steroid ضد الحالات الانتهاية والمناعية، ومثال ذلك، في الربو asthma وبعض حالات التهاب المفاصل الروماتيزمي rheumatoid arthritis، عندما تكون الجرعة التي تُوفّر تفرجاً أعراضياً symptomatic relief كبيرة بحيث يتعلّر تجنب الآثار الصائرة الخطيرة مع استمرار العلاج لمدة غير محدودة. يجب إقناع المريض بقبول التفرج الناقص للأعراض على أرضية المأمونية safety. ويصعب إنجاز ذلك.

جداول التجريع Dosing schedules

تُعدّ جداول التجريع مخططات بسيطة مهما يكن نمطها، والغاية منها إنجاز التأثير المرغوب مع تجنب السمية. ويُفترض في المناقشة التالية أن يتعلق تأثير الدواء بدقة بالتركيز البلازمي الذي يتعلّق بدوره بمقدار الدواء في الجسم بدقة أيضاً. أما

أغراض نظام التجريع حين يُعدّ التأثير المستمر مطلوباً فهي:

لتحديد الجرعة البدئية To specify an initial dose
بحيث يحصل التأثير المرغوب سريعاً دون إحداث سمية. وعادةً ما تكون الجرعة القادرة على إبداء تأثير الدواء هي الجرعة نفسها التي تحافظ على هذا التأثير. على كل حال، يستغرق الوصول إلى تركيز حالة الثبات في البلازما مع التجريع المتكرر فترة 5 أعمار نصفية $t_{1/2}$ وقد يُعدّ انقضاء هذا الزمن غير مرغوب. ويمكن إنجاز التأثير الأكبر بإعطاء جرعة بدئية initial dose أكبر من الجرعة الصائنة maintenance dose؛ وتدعى الجرعة البدئية آنذا جرعة الشروع priming dose أو جرعة التحميل loading dose أي إن جرعة الشروع هي الجرعة التي تُنجز التأثير العلاجي عند فرد لم يحتو جسمه على الدواء مسبقاً.

لتحديد جرعة المداومة To specify a maintenance dose:
مقداراً وتواتراً. إن جرعة المداومة، بالحدس، قد تكون نصف جرعة الشروع/البدئية وبفواصل معادلة لنصف عمرها البلازمي وهو الزمن الذي ينحدر أثناءه التركيز لللازمي الذي يُنجز التأثير المرغوب، إلى النصف. كثيراً جداً ما يعتمد هذا الأسلوب على العمر النصفى نفسه سواء أكان أسلوباً مرضياً وعملياً أم لا، كما هو موضح بالحالات التالية:

1. العمر النصفى 6-12 ساعة. في هذه الحالة، يمكن لاستبدال نصف الجرعة البدئية عند فواصل معادلة للعمر النصفى أن يكون حلاً مرضياً حقيقة إذ يعدّ التجريع dosing كل 6-12 ساعة مقبولاً.
2. العمر النصفى الأكبر من 24 ساعة. يعنى التجريع مرة يومياً (يُعدّ مرغوباً من أجل الامتثال أو المطاوعة compliance) إعطاء نصف جرعة الشروع priming dose كل يوم يعنى دخول الدواء إلى الجسم بدرجة أكثر من معادته كل يوم، أنه سيتراكم لمدة غير محدودة. أما الحل فهو بتعويض مقدار الدواء الذي يغادر الجسم في 24 ساعة فقط. ويمكن حساب هذه الكمية حالماً تُقرّر الجرعة البدئية وفاصلة الجرعة dose interval ويكون العمر النصفى معروفاً.

3. العمر النصفى الأقل من 3 ساعات. إن التجريع عند فواصل رمنية تعادل العمر النصفى كثير التكرار وغير مقبول، ويكون الحل باستعمال التسريب الوريدي المستمر مع العمر النصفى القصير جداً، ومثال ذلك، العمر النصفى للدوبامين 2 دقيقة؛ وسوف نص إلى التركيز البلازمي لحالة الثبات في 5 أعمار نصفية = 10 دقائق $(5 \times t_{1/2}) = 10$ دقائق أو، عندما يكون العمر النصفى أطول، ومثال ذلك، اللغثوكاين lignocaine (العمر النصفى 90 دقيقة) باستعمال جرعة شروع priming dose كبلعة bolus وريدية متبوعة بتسريب وريدي ثابت constant intravenous infusion. من غير المعقول أن يُوفّر الإعطاء المتقطع للدواء ذي العمر النصفى القصير هواجس كبيرة في التركيز البلازمي وهذا ما يُعدّ مقبولاً، أي يمتلك الدواء منسباً علاجياً therapeutic index كبيراً. إن العمر النصفى للبزيل بنسلين benzylpenicillin هو 30 دقيقة لكنه فعال في نظام الإعطاء كل 6 ساعات لأنه يعدّ دواءً مأموناً جداً بحيث تُعدّ المأمونية safety محتملة مع إعطاء جرعة تُنجز تركيزاً بلازمياً يزيد بأضعاف كثيرة عن التركيز المُثبّط الأدنى minimum inhibitory concentration للكائنات الحية الحساسة Sensitive organisms MIC.

حساب الجرعة من خلال وزن الجسم ومساحة سطحه

DOSE CALCULATION BY BODY WEIGHT AND SURFACE AREA

ثمة حالات عديدة يفضّل فيها أن تكون جرعة الدواء الثابتة fixed dose غير فعالة أو سامة لدى عدد هام من الأفراد، ومثال ذلك، المعالجة الكيميائية السامة للخلية cytotoxic chemotherapy والمضادات الحيوية الأمينو غليكوزيدية aminoglycoside antibiotics ومن المعتاد حينئذٍ حساب الجرعة وفقاً لوزن الجسم. ويُستعمل أيضاً الإحكام adjustment وفقاً لمساحة سطح الجسم body surface area وقد يكون أفضل إذ يترابط مع كثير من الظواهر الفيزيولوجية بطريقة أحسن ومثال ذلك، معدل الاستقلاب. تُعدّ العلاقة بين مساحة سطح الجسم ووزنه خطاً منحنياً curvilinear ولكن المقاربة المعقولة في كون مساحة سطح جسم الإنسان

بحيث تتمثل في نُظْم الإطلاق المُحوَّرة modified-release²⁵ systems أن تُنَجِّر الغَرَض من التأثير المُطَوَّل وتُفِي به.

يمكن لمستحضرات الإطلاق المديد (القموية) Sustained-release إتقاص تكرار الجرعات إلى مرة يومياً وجعل الامتثال أسهل على المريض. ويمكن إعطاء معظم الجرعات الطويلة الأمد الآن للمسنين كجرعة صباحية مفردة. وكذلك فإنَّ مستحضرات الإطلاق المديد تُجَنَّب السمية الموضوعية للأمعاء التسي تحدث مع التراكم الموضعية العالية، ومثال ذلك، تفرَّح الأمعاء النقيقة بأقراص كلوريد البوتاسيوم، وقد تُجَنَّب أيضاً التراكم البلازمية الذروية السامة toxic peak التسي يمكن حدوثها مع سرعة ذوبان المستحضر وكذلك امتصاص الدواء. وتحتوي بعض مستحضرات الإطلاق المديد أيضاً على مكوّن إطلاق عاجل immediate-release component لتوفير تأثير سريع ومديد.

تُعَدَّ مستحضرات المذخر Depot (القابلة للحقن) (injectable) أكثر معولّية بسبب كون البيئة التسي ترسب فيها أكثر ثباتاً من حالة السيل الهضمي، ويمكن إعطاؤها بفواصل أطول، حتى أسابيع. وعموماً، إنَّ مثل هذه المستحضرات متفاوتة صيدلانياً، ومثال ذلك، البثورات الميكروية microcrystals أو الدواء الأصلي في الزيت oil، والشمع wax، والهالام gelatin أو الأوساط التخليقية synthetic media. وتتضمن مضادات الدهون الفينوتيازينية والأنسولينات المختلفة، والبسليينات، ومستحضرات الفازوبريسين vasopressin والميدوكسي بروجسترون medoxy-progesterone (بالعضل i.m. وتحت الجلد s.c.)، وكثيراً ما تُغرَسُ implaned أقراص الهرمونات تحت الجلد. وتتضح مرايا الإعطاء غير المتكرّر والامتثال الأفضل للمريض

²⁵ يغطي المصطلح مُعَدَّل أو مُحوَّر modified عدداً من نُظْم إيء الدواء drug delivery systems. الإطلاق المؤجَّل Delayed-release: يتاح الدواء على نحو غير عاجل بعد إعصاءه (اليسالازين mesalazine في القولون)؛ الإطلاق المديد release-sustained: إطلاق بطيء محكوم بنظام الإيء (الحديد iron، البراسيوم)؛ الإطلاق المُضَيَّب - controlled release: معمل ثابت للحفاظ على تركيز بلاسمي غير متغير (الثرات nitrate، المعالجة المعصية للهرمون hormone replacement therapy).

ذي الوزن 70 كيلو غرام مساوية 1.8 متراً مربعاً. ويعطي توليف وزن الجسم مع طول قيمة أكثر دقة عن مساحة سطحه (يمكن الحصول عليها من مخططات معادلة nomo-grams معيارية) ويوجد عدد من الطرق²⁴ الأعقد من ذلك. لهذه المسألة أهمية خصوصية في حالة الأطفال إذا كانت جرعة الدواء معروفة للبالغ فقط؛ حيث تُحكَّم الجرعة عادةً على أُسُس وزن الجسم أو مساحة سطح الجسم من بين عوامل أخرى أيضاً.

إطالة فعل الدواء

PROLONGATION OF DRUG ACTION

- تُعَدَّ الجرعة الأكبر الطريقة الأوضح لإطالة فعل الدواء. ولكن لا يُعَدَّ هذا ملائماً دوماً لذا تستعمل الآليات الأخرى.
- يُنقص تضيق الأوعية vasoconstriction جريان الدم الموضوعي فيتأخر توزع الدواء بعيداً عن مقر الحقن، كأن يُطَوَّل فعل المُنتَج الموضوعي بالتوليف مع الأدرينالين (اينيفرين).
- قد يُعَدَّ إبطاء الاستقلاب من فعل الدواء بطريقة مفيدة، كتوليف مشط نازعة كربوكسيل الدوبا dopa decarboxylase inhibitor، ومثال ذلك، الكريبدوبا carbidopa مع ليفودوبا levodopa (تحت اسم co-parkinsonism). من أجل الباركنسونية careldopa.
- قلماً يُعَدَّ الاطراح المؤجَّل أمراً عملياً، وأما المثال الهام الوحيد فهو استخدام البروبنيسيد probenecid لإحصار الاطراح النيسي الكلوي للبسنلين، كأن نستخدم جرعة مفردة من الأخير لعلاج السيلان gonorrhoea.
- يمكن تعديل النسبة الجزئية لإطالة التأثير، ومثال ذلك، مركبات البزوديازيبين benzodiazepines المختلفة.
- التركيبة الصيدلانية. يمكن للتداول مع التركيبة formulation

²⁴ على سيل المتار: Livingston EH, Lee S2001 Body surface area prediction in normal weight and obese patient. American Journal of physiology Endocrinology and Metabolism 281: 586-591

بأوضاع متنوعة.

إنقاص زمن الامتصاص

REDUCTION OF ABSORPTION TIME

يمكن إنجاز ذلك بصنع ملح ذائب للدواء بحيث يُمتصّ سريعاً من مقر إعطائه. ويمكن الحصول على الغرض نفسه في حالة الحقن تحت الجلد s.c. أو بالعصل i.m. بوساطة الهالورونيداز hyaluronidase، وهو الإنزيم الذي يزيل بلمرة depolymerises حمض الهالورويك hyaluronic acid المُكوّن للنسيج الضام connective tissue الذي يقي من انتشار المواد الغريبة، مثل الجراثيم والأدوية. تُؤلف الهالورونيداز مع الحقن العضلية i.m. مثل المخدر أو المُنبِّج لموضعي، أو تعطى بالتسريب تحت الجلد subcutaneous infusion وتؤدي إلى زيادة النفاذ permatation مع الامتصاص الأسرع. يمكن أيضاً استخدام الهالورونيداز لتعزيز إرتشاف تراكُم الدم والسائل في النسيج.

التوليفات الدوائية الثابتة في الجرعة

FIXED-DOSE DRUG COMBINATIONS

يشير هذا القسم إلى توليفات الأدوية في مستحضر صيدلاني مفرد. ولا يشير إلى المعالجة الدوائية المصاحبة concomitant كما في العدوى infections، وفرط ضغط الدم hypertension وفي السرطان حيث يُعطى عدد من الأدوية على نحو منفصل.

تُعَدُّ التوليفات الدوائية الثابتة الجرعة ملائمة appropriate

من أجل:

- الملاءمة convenience، أي تحسين امتثال المريض. ويعد هذا ملائماً ولا سيما عند استخدام دوائين بجرعة ثابتة ولأمد طويل حالة لا أعراضية asymptomatic، ومثال ذلك، الثيازيد thiazide مع محصر للمستقبلة الأدرينية - البيتا-β-adrenoceptor blocker في فرط ضغط الدم الخفيف أو المتوسط. وعلى قدر قلة الأقرص الواجب على المرضى تناولها تزداد معولية استخدامهم لها، ولا سيما المسنين وهي المجموعة التي تتناول أدوية كثيرة لأن لهم باثولوجيا متعدّدة.

- التأثير المعزّز Enhanced effect. تؤدي المعالجة الدوائية المفردة للسّل tuberculosis إلى انبعاث emergence المتفطرات المقاومة resistant mycobacteria يُمنع هذا التأثير أو يُؤخَّل باستخدام دوائين أو أكثر في آن واحد. يؤكد توليف الايزونيازيد isoniazid مع الريفامبيسين rifampicin (Rifinah, Rimactazid) عدم إمكانية حدوث المعالجة الدوائية المفردة؛ يجب أن تكون المعالجة بدوائين أو بدون دواء على الإطلاق. ويُستخدم منع الحمل الفسري (بتوليف الإستروجين والبروجستروجين progestogen) للسبب نفسه.

- إنقاص التأثيرات غير المرغوبة للحد الأدنى Minimisation of unwanted effects. يُعطى توليف الليفودوبا levodopa مع البنسيرازيد benserazide (Madopar) أو مع الكاربيدوبا carbidopa (Sinemet) استقلاب الليفودوبا خارج الجهاز العصبي المركزي بحيث إذ يمكن استخدام مقدار أصغر من الليفودوبا؛ وهذا مما يُنقص الآثار الضائرة.

تُعَدُّ التوليفات combinations الدوائية الثابتة الجرعة غير ملائمة inappropriate في المواضع التالية:

- عندما تحتاج جرعة أحد مُكوّنات الأدوية أو أكثر للتعديل على نحو مستقل. إن الدواء الذي يكون مجال حررته الواجب تعديله واسعاً لكي يتناسب مع استجابة المريض، لا يُعد مناسباً للتوليف مع الدواء ذي مجال الجرعة الضيق.
- عندما يتطلب المساق الزمني لفعل الدواء فواصل زمنية مختلفة بين إعطاء المكونات الدوائية الأخرى.
- عندما يكون الإعطاء غير المنتظم مرغوباً لبعض المكونات الدوائية وغير مرغوب لغيرها، ومثال ذلك، استجابة لقرص symptom مثل الألم أو السعال.

الاستنتاجات CONCLUSIONS

ينبغي أن تكون الغايات العلاجية واضحة. إذ ينبغي عدم وصف التوليفات combinations ما لم نجد سبباً وجيهاً لمراعاة أن المريض يحتاج جميع الأدوية في التوليفة وأن الجرعات ملائمة ولن تحتاج للتعديل على نحو منفصل. ويمكن ثامناً

عموماً بواسطة الارتجاع السلبي negative feedback، ومثال ذلك نُظْمُ الصماوية endocrine والغلبية الوعائية cardiovascular) للتداخل interference تستجيب آلياً الضابطة control بتصغير تأثيرات التداخل واستعادة حالة الثبات السابقة أو التَظْمَ rhythm: يعد هذا إستجابةً homeostasis. وقد تكون الحالة السابقة وظيفة طبيعية كالإباضة ovulation (مثال نادر عن آلية الارتجاع الإيجابي positive)، أو وظيفة شاذة abnormal مثل ضغط الدم المرتفع. ويُعدّ الشخص مُتَحَمِّلاً tolerant للدواء أي يحتاج إلى جرعة أكبر لإحداث التأثير المرغوب السابق، عندما يستعيد الجسم بنجاح حالة الثبات السابقة أو التَظْمَ السابق.

يدوم تثبيط الإباضة في حالة مانعات الحمل الهرمونية وهذا مرغوب، ولكن لا يُرْعَبُ باستدامة تأثيراتها الأخرى على تخثر الدم والاستقلاب مثلاً.

يشيع حدوث تحمّل لدواء المفرد في حالة فرط ضغط الدم الشرياني كأن تحصل مُعَاوَضَةٌ لنقصان المقاومة المحيطية بسبب موسع الأوعية vasodilator من خلال الزيادة في حجم الدم التي تُعيد ضغط الدم؛ هذا سبب للاستخدام الشائع للمدر البولّي diuretic مع موسع الأوعية vasodilator في هذه المعالجة.

نُظْمُ الارتجاع Feedback systems يُخدم الجهاز الصماوي endocrine system احتياجات الجسم المتموجة. لهذا تكون الغدد glands قادرة على زيادة نتاجها أو إنقاصه بوسائل نُظْمِ الارتجاع السلبي (غالباً). يُفَعِّلُ الهرمون المُعْطَى أو المصاهي analogue مُسْتَقْبِلَاتِ نظام الارتجاع إذ تسبب الجرعات الكبيرة تثبيطاً لإنتاج الهرمون الطبيعي. وتستغرق استعادة آلية التضييق الطبيعية زَمَناً ما بعد سحب الهرمون المُعْطَى، أي يمكن أن يستغرق الجهاز الوطائي/النخامي/القشري hypothalamic pituitary adrenal cortex systems كُظْري withdrawal الفجائي للستيرويد القشري corticosteroid المعطى حالة عَوَزٍ حاد قد تعرّض الحياة للخطر.

تنظيم المُسْتَقْبِلَاتِ Regulation of receptors يمكن لعدد

للتوليفات الرشيدة توفير مزنة، مثلاً إمكانية أن تكون التوليفات غير الملائمة خطيرة. وهكذا يكون توليف الحديد iron مع حمض الفوليك والسيانوكوبالامين خطيراً عندما يُؤخَّرُ تشخيص فقر الدم الوبيل pernicious anaemia. ولكن حقيقة الاستخدام الشائع للحديد مع قليل من حمض الفوليك أثناء الحمل من أجل الوقاية الروتينية من فقر الدم، تؤكد ببساطة على إمكانية التقيح الرشيد لهذه التوليفات لتلبية الاحتياجات الخصوصية.

الفارماكولوجيا المزمنة

Chronic pharmacology

ثمة فروق في الديناميكا الدوائية pharmacodynamics والخرائط الدوائية pharmacokinetics للعديد من الأدوية وفقاً لاستخدامها في جرعة مفردة أو لمدة وجيزة (الفارماكولوجيا الحادة acute pharmacology)، أو لأمد طويل (الفارماكولوجيا المزمنة). وتزداد النسبة لأفراد المجتمع الذين يتناولون الأدوية باستمرار ولمراحل طويلة من حياتهم حيث تطوّرت الأدوية المثبطة لقابلية التحمّل tolerable suppressive remedies والوقائية prophylactic من أجل الحالات المزمنة أو الناكسة recurrent لفرط ضغط الدم الشرياني مثلاً والداء السكري diabetes mellitus والأمراض النفسية mental diseases وحالات الصرع epilepsies والنقرس gout، والداء الكولاجيني collagen diseases والحنثار thrombosis والأرجيات allergies والعداوى infections المختلفة. تشكل المعالجة الطويلة الأمد في بعض الحالات خطراً هاماً على حياة المريض ويمكن أن يعد الشفاء أسوأ من المرض إذا لم يجرّ تديره بمهارة. وعموماً لا تزداد أخطار الدواء بوضوح عندما تدوم المعالجة سنوات عديدة مقارنةً مع المعالجة التي تدوم شهوراً؛ تتضمن الاستثناءات الضرر الكلوي بسبب المريج المسكن analgesic mixture والسرطنة carcinogenicity.

التداخل مع نُظْمِ التنظيم الذاتي

INTERFERENCE WITH SELF-REGULATING SYSTEMS

عندما تخضع نُظْمُ الفيزيولوجية للتنظيم الذاتي (المُصَبَّطَة

sympathomimetic غير ضارَ بالجهاز القلبي الوعائي المتوسط الصحة، ولكن يمكن أن يكون للطلب الرائد للأكسجين عقايل خطيرة حيث يوجد مريض إقفاري لا تلبى معه الحاجة الزائدة للأكسجين (الذبح الصدرية angina pectoris، واضطراب النظم arrhythmia، واحتشاء عضلة القلب myocardial infarction. وإنْ تَكشَفَ عملية المرض الذي ساءَ أثناء الاستخدام المطوّل للدواء المنبسط، أي انتعاش *resurgence* المرض، يسهم في مثل هذه السّوَرَات exacerbations.

تُعَدُّ ظاهرة الارتداد The rebound phenomenon ببساطة خطراً كاملاً ويُحَدِّدُ أن يكون عصر المُستَقْبِلَة الأدرينية البيتاً أكثر مأمونية بوجود المرض القلبي الإقفاري عندما يمكنه إزالة الارتداد. حيث يمكن لمحضرات المُستَقْبِلَة الأدرينية - البيتة التي لا تُعد من المضاد النقية pure antagonists أن تملك بعض الفعالية (الإقفارية المحاكية للودي) الناهضة agonist، أي الناهضات الحزينة partial agonists، التي يمكنها الوقاية من توليد مُستَقْبِلَات أدرينية إضافية (التنظيم، صعوداً). وثمة بيئة حقيقة على كون الارتداد أقل أو قد يغيب مع البندولول pindolol، وهو ناهض جزئي محصر للمُستَقْبِلَة الأدرينية - البيتة partial agonist β -adrenoceptor blocker.

كثيراً ما يجري التمييز بين الارتداد rebound (النكسة recurrence بدرجة مشدّدة من الأعراض التي أُعْطِيَ الدواء من أجلها) ومتلازمة السحب withdrawal syndrome (ظهور أعراض إضافية جديدة). يعد هذا التمييز كميّاً ولا يُلمَح إلى آليات مختلفة.

تحدث ظواهر الارتداد والسحب بطريقة غريبة الأطوار وعموماً، تُعَدُّ أكثر حدوثاً مع الأدوية ذات العمر النصفى القصير (هسوط مفاجئ في التركيز اللازمي) ودات الفعل الناهض النقي pure agonist أو المضادة النقية pure antagonist. وأقلّ حدوثاً مع الأدوية ذات العمر النصفى الطويل وبمكس أن تحدث مع الأدوية ذات الفعل المُختلَط الناهض/ المضاد (الناهض الجزئي) على المُستَقْبِلَات.

(كثافة) المُستَقْبِلَات على الخلية (مُستَقْبِلَات الهرمونات، والأدوية التلقائية autacoids أو الهرمونات والأدوية الموضعية local hormones)، وعددها المشغول occupied (احتلال المُستَقْبِلَة receptor occupancy) وقدرة المُستَقْبِلَة على الاستجابة (الألفة affinity، والنجاعة efficacy) أن تبدّل جميعها استجابةً لتركيز جزئي الارتباط النوعي أو اللحين²⁶ ligand، سواء أكان هذا ناهضاً agonist أم ضاداً (مُناهضة) antagonist (محصر blocker). وتعمل التأثيرات لإعادة وظيفة الخلية إلى حالتها الطبيعية أو الاعتيادية دائماً. تسبب التراكم الكبيرة المطوّلة للناهض (سواء أُعْطِيَ كدواء أم زاد إنتاجه في الجسم بواسطة الورم tumour) احتزازاً لعدد المُستَقْبِلَات المتاحة للتفعيل (التنظيم نزولاً down regulation). وتؤدي التغيرات في احتلال المُستَقْبِلَة والألفة والإشغال المطوّل بالجزئيات الحاملة inert (المضاد antagonists) إلى زيادة عدد المُستَقْبِلَات (التنظيم صعوداً up-regulation). ويمكن إنجاز بعض ذلك على الأقل عبر تحرك المُستَقْبِلَات لدخل الخلية وخارجها مرة ثانية (الاستبطان internalisation والتخارج externalisation).

قد يوضّح التنظيم نزولاً Down-regulation وتبدلات المُستَقْبِلَة المرافقة حالة التحمّل أو الحِران refractory الملاحظة عند الربو asthmatics الخطرين الذين لا يستجيبون طويلاً لناهضات المُستَقْبِلَة الأدرينية - البيتة β -adrenoceptor agonists.

التنظيم صعوداً Up-regulation يمكن توضيح السّوَرَة exacerbation الأحيائية للمرض القلبي الإقفاري ischaemic بسبب السحب المفاجئ لمحصّر المُستَقْبِلَة الأدرينية - البيتة، عبر التنظيم صعوداً أثناء إعطائه، وهكذا، بعد السحب يُباح عدد زائد عن الطبيعي من المُستَقْبِلَات فجأةً للماقل الكيميائي chemotransmitter، ومثال ذلك، الور أدرينالين (النور اينفرين).

قد يُعَدُّ التنظيم صعوداً مع ارتداد التأثيرات المحاكية للودي

²⁶ لآلية: يرتبط ligand.

المسحب الفجائي ABRUPT WITHDRAWAL

إنّ العقابيل الهامة سريرياً معروفة وقد تحدث لأسباب متنوعة مثل المعالجة الدوائية المنقطعة عن المريض بسبب خضوعه للجراحة. وفيما يلي بعض الأمثلة الأخرى:

- الجهاز القلبي الوعائي: مُخَصِّرات المُسْتَقِيلَات البيتا، ومضادات فرط ضغط الدم (ولاسيما الكلونيدين clonidine).
- الجهاز العصبي: جميع المحمّضات depressants (المومات hypnotics، المهدئات sedatives، الكحول، الأفيونيات opioids) ومضادات الصرع والعوامل المصادة للباركسونية ومضادات الاكتئاب antidepressants.
- الجهاز الصّماوي: الستيرويدات الكظرية.
- التهاب الناعى: الستيرويدات الكظرية.

إنّ انبعاث Resurgence المرض المرمّن المتقدّم في وخامته رغم تشييط عقابيله consequences كلياً أو جزئياً، أي ظاهرة المرض المُعاد صعوداً catching-up phenomenon، يُعدّ عاقبة consequence مرجحة واضحة لسحب المعالجة الفعّالة مثل الليفودوبا levodopa في داء باركنسون؛ وقد نجد كلاً من الانبعاث والارتداد rebound لدى سحب الكورتيكوستيروئيد من علاج داء المناعة الذاتية autoimmune disease.

إنّ متلازمات عدم استمرار المعالجة الدوائية Drug discontinuation syndrome، أي الارتداد والسحب والانبعاث (المُسْتَعْرِفَة سابقاً) ظواهر متوقعة. وتبقى الآليات الدقيقة عامصة في حالات كثيرة، ولكن لا يوجد سبب لدهشة السريريين عند حدوثها، وقد يأملون باستخدام السحب التدريجي في حالة الارتداد ولا سيّما عندما تستخدم الأدوية لتحوير نُظْم الإحكام الذاتي المعقدة ولتبيط المرض المزمن (دون شفاء).

مظاهر أخرى للاستعمال المزمن للأدوية

OTHER ASPECTS OF CHRONIC DRUG USE

قد تتضمن التغيرات الاستقلابية Metabolic changes على مدى الفترة الطويلة مَرَضاً، ومثال ذلك، مُدرات النيازيد

(الداء السكري)، وهرمونات قشر الكظر (تخلخل العظام osteoporosis)، والفينيتوين phenytoin (تلين العظام osteomalacia). وقد تحسّن الأدوية استقلال نفسها واستقلاب الأدوية الأخرى (تخريض الإنزيم)

تحدث إصابة خلوية نوعية Specific cell injury أو اضطراب وظيفة الحلية مع أدوية فردية أو أصناف دوائية، ومثال ذلك: خلل الحركة المتأخر tardive dyskinesia (محصرات المُسْتَقِيلَة الدوبامينية)، ضرر الشبكية retinal damage (الكلوروكين، الفينوتيازينات)، التليف خلف الصفاق retroperitoneal fibrosis (ميثيسرجيد methyl-sergide)، الاعتلال الكلوي nephropathy (مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs). وقد يحدث السرطان cancer مثلاً مع الاستروجينات (بطانة الرحم endometrium) ومع مضادات السرطان الكابتة للمناعة immunosuppressive (anticancer) drugs.

الإجازات الدوائية Drug holidays يعني هذا المصطلح إيقافاً مدروساً للمعالجة الطويلة الأمد بفرض استرداد الحساسية sensitivity (المفقودة) أو إنقاص اختطار السمية. وتُعدّ الحاجة لهذه الإجازات سيئة أساسية لأي دواء ببساطة. ويعد الميثيسرجيد methysergide للشقيقة المعقدة refractory migraine المثال الجوهري عن هذا، وكثيراً ما يُستَهِلّ المرضى إجازاتهم الدوائية من تلقاء أنفسهم (راجع إمتثال المريض).

أخطار المرض الداخِل Dangers of intercurrent illness تُلاحظ على نحو خاص مع مضادات التخثر والستيرويدات الكظرية وكابتات المساعة.

أخطار التآثرات مع الأدوية الأخرى أو مع الغذاء Dangers of interactions with other drugs or food: راجع الغذاء، والتآثرات، والأدوية الفردية.

الاستنتاجات CONCLUSIONS

لا تحرّض الأدوية أفعالها الأولية المعروفة والمُجدولة بحسب بل: • تأثير الاستجابات المعاوضة compensatory في الأجهزة الفيزيولوجية ذات العلاقة المعقدة المتبادلة التي تُخلّ بها، وتحتاج هذه النظم

للأدوية وثيق الصلة بجميع الوصافين. ويكتشف التأثيرات الديناميكية الدوائية والحرثائية الدوائية وتقع المسائل في تصنيفين عامين: التأثيرات الموروثة inherited وتأثيرات البيئة والمضيف host.

التأثيرات الموروثة: علم الوراثة الدوائي

Inherited influences Pharmaogenetics

يجب مراعاة طريقة توقع استجابة الأفراد في المجتمع لجرعة ثابتة من الدواء؛ إذ يُظهر بعضهم استجابة أقل من المعتاد، في حين يُظهر معظم الأفراد الاستجابة المعتادة ويظهر بعضهم الآخر استجابة أكبر من الاستجابة المعتادة. يوصف هذا النمط من الاختلاف بالاستمر وتظهر النتيجة في المخطط على شكل منحنى توزع طبيعي أو غاوسي Gaussian (جرسي الشكل) مشابهاً لمط المحسى الذي يصف توزع الطول أو الوزن أو معدل الاستقلاب في المجتمع. يُعد المنحنى نتيجة لعوامل متعددة، بعضها جيني genetic (جينات متعددة) والآخر بيئي، تسهم على نحو جماعي في استجابة الفرد للأدوية؛ تتضمن العرق race والجنس sex والنظام الغذائي diet والوزن ودرجة حرارة البيئة والجسم والنظم اليوماوي circadian rhythm والامتصاص والتورع والاستقلاب والاطراح excretion وكثافة المستقبلات، دون وجود تأثير غالب لأي عامل مفرد منها.

إن الاختلاف أقل شيوعاً، وغير مستمر discontinuous عندما يكشف الفرق في الاستجابة عن نسبة منعزلة كبيرة أو صغيرة تستجيب على نحو مختلف عن البقية، مثل ذوي الأكسدة الضئيلة للدواء أو ذوي الأستلة السريعة والطبيقة للإيزونيازيد isoniazid. يشيع حدوث الاختلاف غير المستمر عندما يجري ضبط الاستجابة بواسطة مورثة (جين) مفردة. ويشير تعدد الأشكال الجيني genetic polymorphism إلى وجود شكلين غير مستمرين discontinuous أو أكثر في المجتمع من الأنواع species التي تخضع للوراثة البسيطة. ومن المعروف فإن تواتر كل نوع هو 1% أو أكثر.

زمناً للتعافي بعد سحب الدواء (يمكن للسحب التدريجي توفير هذا الزمن؛ وكثيراً ما يُعد إلزامياً وغير مؤذٍ إطلاقاً).
• تحرض تبدلات استقلابية قد تكون نافعة على الأمد القصير، لكنها خطيرة عندما تدوم زمنياً طويلاً.
• قد تحدث تأثيرات موضعية ولا سيما في النسيج القابلة للتأثر وتحرض إصابة خلوية خطيرة أو خللاً وظيفياً.
• تزيد قابلية حدوث المرض الداعل intercurrent illness والتأثر مع الأدوية الأخرى التي قد تؤخذ لاستطبابات حديثة.

ينبغي توقع حدوث مثل هذه العقابيل مع الاستخدام المطول للدواء. ويمكن تدبير managed هؤلاء المرضى على نحو مأمون، أو بأدنى احتطار من الأذى على الأقل، وتمكينهم من حياة سعيدة، بمعرفة الفريولوجيا والباثولوجيا والفارماكولوجيا المتوافقة مع إدراك أن غير المتوقع يقع ("ياهوراشير Horatio ثمة أشياء كثيرة في الحبة والأرض، غير ما نحلم به في فلسفتك"²⁷).

الاختلاف الفردي أو البيولوجي

Individual or biological variation

وصف الأدوية للمجموعات ذات الاختطار الخاص

Prescribing for special risk groups

إن الأفراد الذين يستجيبون للأدوية بطريقة مختلفة، سواء من وقت لآخر أم مع باقي الأفراد، مسألة يومية في الممارسة. ويحتاج الأطباء للتكيف مع الاختلاف الفردي الذي قد يوضح كلاً من الاستجابة الضائرة للدواء وفشل المعالجة. وكثيراً ما توجد مميزات فيزيائية واضحة مثل العمر والعرق race (المورثات genetics) أو المرض، تُحدّر الوصاف لضبط جرعة الدواء، ولكن لا توجد ملامح خارجية تدل على هذا، مثل غور الكولينستيراز الكاذبة pseudocholinesterase التي تسبب شللاً مطولاً بعد إعطاء السوكساميثونيوم suxamethonium. إن فهم أسباب الاختلافات الفردية في الاستجابة

²⁷ W Shakespeare (1561 – 1616) Hamlet. IV.166 "وليام شكسبير

يهتم علم الوراثة الدوائي Pharmacogenetics باستجابات الدواء المحكومة بالوراثة heredity (نظراً أيضاً علم المجين للدوائي Pharmacogenomics). وتعدّ العوامل الموروثة المسببة للاستجابات المختلفة تجاه الدواء، كيميائية حيوية biochemical شائعة لأن للجينات المعقدة تحكم إنتاج الإنزيمات. وعادة ما يجري تعبير expressed تعدد الأشكال الوراثية الدوائية Pharmacogenetics polymorphism في شكل مقدرات capacities استقلابية مختلفة للدواء، أي تعدد فروقاً جينية في الإنزيمات المفردة. وتدعى الاستجابات الشاذة الموروثة تجاه الأدوية بواسطة المورثات المفردة بالتخصص الذاتي idiosyncrasy ويسبب استجابات زائدة وناقصة وعجيبة تجاه الأدوية.

بعض الحالات الموروثة المُسبِّبة للاستجابات الزائدة أو السامة

SOME HERITABLE CONDITIONS CAUSING INCREASED OR TOXIC RESPONSES

الأكسدة المعيبة Defective oxidation يمكن أن يُعزى الاختلاف في استجابة بعض الأدوية إلى تعدد الأشكال الجيني المكتنف على أكسدة مراكزها الكربونية (راجع الاستقلاب). فُهِمَت الحالة بواسطة الاستقلاب الشاذ والاستجابة تجاه الجرعة المعيارية من الديبريزوكين²⁸ debrisoquine. يمكن تصنيف الأفراد إلى شديدي الأكسدة وضعيفي الأكسدة ويُعدّ أفراد الصنف الأخير في اختطار

²⁸ جرى كشف أول حالة أكسدة صعبة في مختبر RL Smith، وهو أستاذ علم الأدوية الكيمائي الحيوي Biochemical Pharmacology، St Mary's Hospital Medical School, London، الذي كان يستقصي متطلبات الجرعة المتعيرة لمرضى يتناولون دوائين خافضين للضغط هـ الديبريزوكين debrisoquine والبيثاندين bethanidine. فكس مايلي: "تناولت 40 ملغ من سلفات الديبريزوكين؛ فمضت ضغط الدم عندي فجأة إلى 70/50 ملم زئبق في خلال ساعتين ولم أتمكن من الوقوف مدة أربع ساعات بسبب نقص ضغط الدم الوعدي الضعيف.. استعرت عودة ضغط الدم إلى الطبيعي يومين. وأظهر تحليل البول لديّ إخراجاً كاملاً لجرعة الدواء دون تعبير، في حين أمكن للأشخاص الآخرين الذين أظهروا استجابة قليلة وعالية قليلة للجرعة نفسها من الديبريزوكين، تحويله إلى مستقلب هـ هيدروكسي. على كل حال، حُفِزَت الأحداث المتضاربة للاستجابة السريعة تجاه الجرعة المفردة من الديبريزوكين البحث لتوضيح هذا وروج هذا البحث بالكشف عن المثال الأول لتعدد الأشكال الجيني في أكسدة الدواء.

عخاص من الآثار الضائرة للأدوية التي تعتمد إزالة فعاليتها بقوة على نظير الإنزيم isoenzyme المعيب. قد يُعدي الأشخاص الذين ورثوا الشكل المؤكسد الضعيف من السيتوكروم CYP 2D6 استجابات مبالغاً بها أو سامة تجاه الجرعات العيارية لمحال من الأدوية التي تتضمن "الوفورالول bufuralol، والميتوبرولول metoprolol، والتيسولول timolol (إحصار- بيتا- زائد)، والغالوبريدول haloperidol (لهذنة/ تركيز زائدة)، والفليكاينيد flecainide والنورتريبتيلين nortriptyline. ويتراوح تكرار ذوي الأكسدة الضعيفة من 1% لدى الأسبيري إلى 6% لدى البيض (ثمة أكثر من خمسة ملايين من ذوي الأكسدة البطيئة في المملكة المتحدة). بالإضافة لما يجري تمييزه الآن كمجموعة من ذوي الاستقلاب الفائق السرعة؛ الذين قد يفشلون في الاستجابة لجرعات الدواء العيارية. إنّ الحالة المتميزة المشابهة هي الحالة المُعَيَّزة بعوز استقلاب الدواء المضاد للصرع الميفينيتوين meph-nytoin (السيتوكروم CYP 2C19) وتصيب 8 - 23% من الأسويين و 3 - 6% من البيض. وتتضمن ركائز الأدوية الديازيبام diazepam، والسيتالوبرام citalopram، والأوميبرازول omeprazol والبروغوانيل proguanil. يصيب تعدد أشكال السيتوكروم CYP 2C9 حوالي 30% من الناس ويؤدي إلى الاستقلاب البطيء (واختطار السمية) للوارفارين warfarin، والتولبوتاميد tolbutamide واللوسارتان losartan.

تُعَدُّ الأستلة Acetylation طريقاً هاماً لاستقلاب كثير من الأدوية التي تمتلك مجموعة أميدية amide (-NH₂). وأظهرت الدراسات السكانية أن معظم الأفراد إما ذوي أستهة سريعة أو بطيئة ولكنّ تتفاوت جداً نسبة كل منهما بين الأعراق races. يعدّ حوالي 90% من اليابانيين ذوي أستهة سريعة rapid acetylators في حين تكون النسبة 50% أو أقل لدى المجتمعات الغربية. وإنّ اتجاهات ذوي الأستهة السريعة على طول الساحل الآسيوي الباسيفيكي أعلى قرب القطب (حوالي 95%) ويهبط باتجاه الاسنواء.

تُعدّ حالة الأستهة وثيقة الصلة بالمعالجة ببعض الأدوية إذ قد يسبب الإيزونيازيد اعتلالاً عصبياً neuropathy محيطياً عند

ذوي الأستلة البطيئة بالجرعات العيانية ويُضاف البيروكسين pyridoxine إلى النظام العلاجي المضاد للتشنج (السل) عند وجود اختطار خاص كما في الداء السكري diabetes والكحولية والفشل الكلوي. وبشيع تُعثر الخلايا الكبدية الحاجة مع الآيزونيازيد عند ذوي الأستلة السريعة، ربما لأهم يشكلون مستقبلاً ساماً للكبد على نحو أسرع. ومسبب السلفاسالازين (ساليسيلازو سلفايريدين) (الذي يستخدم لمعالجة التهاب المفاصل الروماتيزمي) آثاراً ضائرة أكثر تكراراً لدى بطيئي الأستلة، ربما بسبب مُكوّن السلفايريدين الذي تُزال فعاليته بالأستلة. يبدو أن الدابسون dapsone يسبب انحلالاً دموياً للكريات الحمراء أكثر لدى بطيئي الأستلة؛ وقد يحتاج سريعو الأستلة إلى جرعات أكبر لصبط التهاب الجلد الهربسي الشكل dermatitis herpetiformis والجذام leprosy. قد يسبب الهيدرالازين hydralazine والبروكاياميد نشوء أضداد النوى antinuclear antibodies في البلازما عند بطيئي الأستلة ويرتقى بعضها إلى ذئبة حمامية lupus erythematosus بجموعية.

عوز نازعة هيدروجين الغلوكوز-6-فسفات Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency إنَّ فعالية G6PD هامة لتكامل الخلية الدموية الحمراء خلال سلسلة من التفاعلات:

- تعدّ مصدراً هاماً لفُسفات ثنائي نكليوتيد النيكوتين والأدينين المُختزَل reduced nicotinamide-adenine dinucleotide (NADPH) الذي يحافظ على علوتاتيون glutathione الكرية الحمراء بشكله المختزَل.
- يعد الغلوتاتيون المختزَل ضرورياً لحفظ الهيموغلوبين بحالته المختزَل (حديدوز ferrous) أكثر من حالة الحديدوز ferric (ميتهموغلوبين) العديمة الفائدة في حمل الأكسجين.
- يُحَلّ بناء الميتهموغلوبين في الكريات الحمر برطوبة مجموعات السلفهيدريل ولاسيماً المتربطة مع ثبات عشاء الخلية الحمراء. قد يعاني الأفراد المصابون بعوز G6PD من انحلال الدم الحاد acute haemolysis إذا تعرضوا للمواد المؤكسدة التي تتضمن الأدوية.

وتحدث نوبة episode انحلال دم متميزة بعد 2 - 3 أيام من بداية تناول الدواء. ويُعد انحلال الدم محدداً ذاتياً self-limiting، إذ تتأثر الخلايا الحمر الأقدم ذات المحتوى الأقل من الإنزيم. وتعد هذه الحالة شائعة لدى الأفارقة وفي دول البحر المتوسط والشرق الأوسط وجنوب شرق آسيا ولدى سلالاتهم، وتصيب هذه الحالة ما يزيد عن 100 مليون نسمة عبر العالم. ولما كان هذا العوز ناتجاً عن وراثة إحدى المتغيرات الكثيرة لإنزيم G6PD فسيظهر الأفراد المصابين ذوي قابلية مختلفة لانحلال الدم، أي إنَّ المادة التي تؤثر على نحو ضائر بشخص مصاب بعوز G6PD قد لا تضر بآخر. وعادة ما يتعلق هذا بالجرعة، وتُطبق الدلائل التالية²⁹.

تتضمن الأدوية التي تحمل اختطاراً محدداً لانحلال الدم لدى معظم المصابين بعوز G6PD: الدابسون dapsone (والسلفونات sulphones الأخرى)، وزرق الميثيلين، والنيريدازول niridazole، والتروفوراثون، والباكوين primaquine، والبريماكين pamaquin، ومضادات الميكروبات الكينولونية وبعض السلفوناميدات.

وتتضمن الأدوية التي تحمل اختطاراً ممكناً على انحلال الدم لدى بعض المصابين بعوز G6PD: الأسبرين (عندما تتعدى الجرعة 1 غرام/يوم)، والميناديون menadione، والبروبنيسيد probenecid، والإكينيدين، والكلوروكين chloroquine والكينين quinine (يعد كل منهما مقبولا في الملاريا الحادة).

وثمة أشخاص مصابون لديهم استعداد للإصابة عند تعرضهم للنترات nitrates، والأنيلينات والنافثالينات (الموجودة في كرات العث moth balls). ويتعرض بعض الأفراد ولاسيما الأطفال لانحلال الدم بعد تناول الفولة العريضة الفول Vicia faba ومن هنا أتى المصطلح³⁰ "فوال favism".

²⁹ Data based on British National Formulary, 2002. استندت

المعطيات إلى كتيب الوصفات الوطني البريطاني عام 2002.

³⁰ الخطر الذي فهمه فيثاغورس Pythagoras (فيلسوف إغريقي، - 500

580 قبل الميلاد) - 56:345 Clinical Genetics 1999 Nebert D W

يُلقَّب الجرذان ذوي المورث gene "بالجرذان - المتفوقة super-rats في الأوساط العامة".

مقاومة الهيبارين Resistance to heparin يتطلب المصابون بعوز مصاد الثرومين antithrombin deficiency جرعات ضخمة في المعالجة بالهيبارين من أجل التأثير المضاد لتخثر. (يعتمد فعل الهيبارين على وجود مضاد الثرومين في البلازما).

مقاومة السوكساميثونيوم Resistance to suxamethonium تُميز هذه الحالة النادرة بمعالجة زائدة للكولينستراز الكاذبة pseudocholinesterase وفشل الجرعات الطبيعية للسوكساميثونيوم في إحداث استرخاء عضلي (قارن مع عوز الكولينستراز، الوارد سابقاً).

مقاومة الفيتامين D Resistance to vitamin D يُطوّر الأفراد الرّخد rickets الذي يستجيب فقط للجرعات الضخمة من الفيتامين D، أي حوالي ألف ضعف من الجرعة المعيارية.

يجري تعيين المقاومة الجرثومية Bacterial resistance جينياً ولهذا أهمية سريرية عظيمة.

الاستنتاج CONCLUSION

من المؤكد اكتشاف الكثير من الفروق الجينية المفردة الهامة سريرياً تجاه الأدوية مع التقدم في تحديد مكونات الجين genome البشري ووظائفها. وحالماً يجري فهم الفرق الجيني، أي التفاعل الاستقلابي، يمكن التكهن بما يحدث بسبب إعطاء أدوية ذات بنى جزيئية خصوصية. ولكن الاهتمام بما ينبغي تحويه لدى المرضى روتينياً من أجل مثل هذه الفروق في استجابة الدواء، يعدّ شأناً ذا أهمية سريرية واقتصادية ولوجستية.

تأثيرات البيئة والمضيف

Environmental and host influences

تسهم بعض العوامل المتعلقة بالأفراد ويهتمهم في فروق الاستجابة الدوائية. وإن دورها الدقيق على العموم أقل توثيقاً

عوز الكولينستراز الكاذبة Pseudocholinesterase deficiency يُنهى فعل الإحصار العصبي العصبي لساكسوميثونيوم suxamethonium بواسطة الكولينستراز الكاذبة البلازمية. تُحلّم الكولينستراز "الحقيقية" (أستيت كولينستراز) الأسيتيل كولين المنطلق من النهايات العصبية في حين تحتوي نسج مختلفة والبلازما على إنزيمات استراز esterases أخرى غير نوعية أي "الكاذبة pseudo". يُشكّل الأفراد المصابون كمية قليلة من الكولينستراز الكاذبة البلازمية وهكذا ينقص استقلاب الساكسوميثونيوم على نحو خطير. ويظهر هذا العوز على نحو مميّز إلى العيان عندما يفشل المريض في التنفس التلقائي بعد العملية الجراحية، وقد يخضع للتنفوس المساعدة لعدة ساعات. ينبغي البحث عن أقارب الفرد المصاب بهذا العوز وعن مثل الشذوذات الموروثة الأخرى التي تحمل اختطراً يمكن تجنبه avoidable، وتقييم اختطارهم الدائري وإحارهم بالنتيجة. يقارن انتشار عوز الكولينستراز الكاذبة في المملكة المتحدة 1 من كل 2500.

فرط الحرارة الخبيث Malignant hyperthermia

البرفيرية Porphyria

ناقلة الميثيل للثيوبورين Thiopurine methyltransferase

الكحول Alcohol

بعض الحالات القابلة للوراثة المسببة لاستجابات

دوائية منقوصة

SOME HERITABLE CONDITIONS CAUSING DECREASED DRUG RESPONSES

مقاومة مضادات التخثر الكومارينية Resistance to

coumarin anticoagulants يتماوت المصابون بهذا الشذوذ الموروث والناذر تفاوتاً في الإنزيم الذي يحول الفيتامين K إلى شكله المختزل والفعال، وهو الإنزيم الذي تثبطه الكوماريات على نحو طبيعي؛ يتطلب المرضى 20 ضعفاً أو أكثر من الجرعة المعتادة للحصول على استجابة سريرية كافية. وتحدث حالة مشابهة أيضاً عند الجرذان وتمتلك أهمية عملية كاستخدام الوافارين warfarin والكومارين coumarin كسّم للجرذ

الجرعة المفرطة، مع الهيكساكلورفين مثلاً hexachlorophane المستخدم في مساحيق التعفير dusting والمستحلبات emulsions للوقاية من العدوى.

تعني الممانعة الزائدة للمهومة تجاه اختبار الأدوية لدى الأطفال، نقصان المعلومات التي يعول عليها عادةً. والعديد من الأدوية غير مرخصة للاستخدام عند الأطفال، ويجب أن يكون وصفها "خارج الترخيص"، وتُفهم هذه الممارسة على أنها ضرورية ولو لم تكن معززة فعلياً من قبل السلطات المنظمة للأدوية في المملكة المتحدة UK.

يتأثر توزع Distribution الأدوية بالحقيقة التي تقدر أن ماء الجسم الإجمالي عند الوليد neonate هو حوالي 80% بالمقارنة مع 65% للأطفال الأكبر. ولذلك:

- تحتاج جرعات الشروع priming المتعلقة بالوزن من الأمينوغليكوزيدات، والأمينوفيلين، والديجوكسين والفوروسميد frusemide لأن تكون أكبر من أجل الولدان neonates مقارنة مع الأطفال الأكبر.

- لا يُعد ارتباط الأدوية مع بروتينات البلازما الأقل شدةً ذا أهمية سريرية عامة ولكن يوجد اختطار هام من ارتفاع بيليروين البلازما (عند الوليد) عقب إراحته من مقرات ارتباطه مع البروتينات بواسطة الفيتامين K، وأوساط تباين الأشعة السلبية أو الإندوميثاسين.

الاستقلاب Metabolism على الرغم من وجود التُظُم الإنزيمية التي تزيل فعالية الأدوية عند الولادة فإن عدم النضج الوظيفي immature ولاسيما عند الطفل المتسر (الخديج) أي المولود قبل الأوان preterm وخصوصاً من أجل الأكسدة والاقتران مع حمض العلوكورونيك. تسبب عدم قابلية اقتران الكلورامفينيكول وعدم إزالة فعاليته بالنتيجة، وتسبب المتلازمة "الرمادية grey" القاتلة fatal عند الولدان. وسرعان ما تزداد القدرة على استقلاب الدواء بعد الأسابيع الأولى من الحياة وقد يتطلب الأطفال والفتيان جرعة متعلقة بالوزن أكبر من البالغين بسبب معدلات استقلابهم الأسرع.

الإزالة أو الاطراح Elimination تكون معدلات

من حالة العوامل الجينية ولكن يجري توضيح مجالها وتعقيدها بواسطة القائمة التالية من العوامل المرشحة وهي: العمر، والجنس sex، والحمل، والإرضاع، والتمرين exercise، وضوء الشمس، والاختلافات اليوماوية والموسمية، والنظام الغذائي diet، والكرب stress، والحمى fever، وسوء التغذية malnutrition، والمدمول الكحولي، وتدخين التبغ أو الحشيش cannabis ووظيفة الجهاز القلبي الوعائي والمعدني المعوي والكليدي والماسعي والكلوي³¹. ويجري مناقشة أكثر التأثيرات الوثيقة الصلة بالموضوع هنا.

العمر AGE

الوليد، الرضيع والطفل³² Neonate, infant and child

تختلف الكيوانات البشرية الفتية young عن البالغين adults كثيراً ليس بالحجم فحسب بل في نسب أجسامهم ومقوماتها ووظيفة أجهزتهم الفيزيولوجية أيضاً. تنعكس هذه الفروق في طريقة إيداء الجسم واستجابته للأدوية وتعد وثيقة الصلة بوصف الأدوية.

- يُعد الامتصاص المستقيمي rectal فعالاً مع المستحضر formulation الملائم ويستعمل للديازينام والثيوفيلينات theophyllines؛ وقد يُفضّل هذا الطريق مع الرضيع infant غير المتعارف.

- يميل الطريق العضلي intramuscular أو تحت الجلد subcutaneous لإعطاء تراكيز بلازمية غير متكهنّة مثل الديجوكسين أو الحنثاميسين gentamicin بسبب النسبة المنخفضة نسبياً للعصل الهيكلي skeletal muscle والدهن fat. فيفضل إعطاء داخل الوريد intravenous لدى الوليد newborn المعتل جداً.

- إن الأدوية والمواد الأخرى التي توضع على تماس مع الجلد سريعة الامتصاص طالما كان الجلد مُميهياً hydrated جيداً والطبقة المتقرنة stratum coreneum رقيقة، وقد تنتج سمية

³¹ Vessell E S 1982 Clinical Pharmacology and Therapeutics 31: 1

³² إن عمر الوليد neonate هو أقل من 1 شهر وأما الرضيع infant فهو ما بين 1-12 شهر.

• التبدلات الجسمية للعمر التي تتطلب تعديل نُظْم تقدير الجرعات dosage.

قد يكون امتصاص Absorption الأدوية أقل قليلاً بسبب إنقاص الجريان الدموي المعدي المعوي والحركية motility، لكن قلماً يُعدّ هذا التأثير هاماً.

يتأثر التوزع Distribution بالتبدلات التالية:

• ثمة نقصان هام في كتلة الجسم الكت Ican body mass القليل الدهن بحيث توفر جرعات البالغ المعيارية مقداراً أكبر من الدواء لكل كيلو غرام.

• يُعدّ ماء الجسم الإجمالي أقل ويعدّ حجم توزع الأدوية الدواب في الماء أقل بصفة عامة. وهكذا قد تتجاوز الجرعات المعيارية للأدوية ما هو مطلوب ولا سيما جرعات الشروع priming من الأدوية الدواب في الماء.

• يميل تركيز الألبومين البلازمي للمحافظة عليه لدى المسنين الأصحاء ولكن قد ينقص بالمرض المزمن متيحاً المجال لنسبة أكبر من الدواء غير المرتبط (الحرة)؛ وقد يعدّ هذا هاماً عند إعطاء جرعات الشروع.

يُنقص الاستقلاب Metabolism بسبب انخفاض كتلة الكبد والجريان الدموي الكبدي. وبالنتيجة:

• تكون إزالة فعالية الدواء الاستقلابية أبطأ.
• إن الأدوية التي عادةً ما تزال بشدة في المرور الأول خلال الكبد، تظهر بتركيز أكبر في الدوران المحسوي وتدوم فيه لمدة أطول. ولذا ثمة سبب خاص مبدئياً لاستخدام جرعات أخفض لمعظم مضادات الدهون neuroleptics ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والعوامل المضادة لاضطراب النظم القلبي.

• تبدو القدرة على تخريض الإنزيم الكبدي منقوصة.

الإزالة أو الاطراح Elimination يقص الجريان الدموي

الكلي والترشيح الكببي والإفراز السبي مع العمر فوق 55 عاماً، ولا يُشار لهذا الانحدار بارتفاع تركيز كرياتين المصل بسبب تناقص إنتاج هذا المُستقلب نتيجة تناقص الكتلة العضلية المترابط مع العمر. ويعدّ كرياتين مصل المسنين

الترشيح الكببي والإفراز السبي وعودة الامتصاص reabsorption محفصه عند لوليد (وهي أخفض عند الأطفال المبتسرين، أي المولودين قبل الأوان) وتصل إلى قيم البالغ في ما يتعلق بمساحة سطح الجسم في الشهور 2-5. لذا يجب إعطاء الأدوية التي تُزال بوساطة لكلية (مثل، الأميوجليكوزيدات، واليسيلينات، ومُدرات البول) بجرعة منقوصة؛ وتعد الجرعات اليومية المتعلقة بمساحة سطح الجسم أو وزنه، نفسها لجميع الأعمار بعد حوالي 6 أشهر.

تقدير جرعة الصغار Dosage in the young لا يوجد

دور مجرد أو صيغة وافية لجميع الحالات. يمكن إنجاز الجرعة بتدرجات وزن الجسم ولكن قد يُعْطى هذا الأسلوب في جرعة الطفل السمين الذي ينبغي حساب وزنه المثالي من العمر والطول. تعد الجرعات المستندة إلى مساحة سطح الجسم أدقّ عموماً ويُحَدّ مراعاة كل من وزن الجسم والطول ووضعها بالحساب³³. وقد تستعمل حقيقة أن مساحة سطح الإنسان البالغ الذي يزن 70 كيلو غراماً هي 1.8 متراً مربعاً والمعادلة هي:

الجرعة التقريبية = مساحة سطح الطفل (م²) / 1.8 × جرعة البالغ
وتزداد المعلومات بإجراء القياسات الحرائكية الدوائية والديناميكية الدوائية عندما تسنح الفرص. وتتاح الإرشادات العامة في كتيّات الوصفات مثل كتيّب الوصفات الوطني البريطاني، والنشرات المتخصصة³⁴.

المسنون The elderly

يزداد وقوع التفاعلات الدوائية الضائرة طرداً مع عمر المسنين، ولا سيما بعد عمر 65 عاماً بسبب:
• العدد المتزايد من الأدوية التي يحتاجون لتناولها لأنهم يميلون للإصابة بالأمراض المتعددة.
• الامتثال الضعيف لنظم التحريم dosing.

³³ على سبيل المثال: Insley J 1996 A Paediatric Vade-Mecum,

13th Edition, London, Arnold

³⁴ Royal College of Paediatrics and Child Health, Neonatal and Paediatric Pharmacists Group. Pocket Medicines for Children. 2001, London

2. لا تقم بوصف الأدوية غير المفيدة. فكّر بحرص قبل إعطاء الشخص المسن دواءً قد يمتلك تأثيرات جانبية كبيرة وقم بمراعاة البدائل.
3. فكّر بالجرعة. هل تلائم التبدلات الممكنة بحسب الحالة الفسيولوجية للمريض؟ هل تلائم الوظيفة الكبدية والكبدية للمريض مع الزمن؟
4. فكّر بالمستحضر formulation الدوائي. هل القرص tablet هو الشكل الأفضل للدواء أم أن الحقن، أو التحميلة أو الشراب أفضل؟ هل الدواء موزن packaged بما يسهل المريض المسن، وضع في ذهنك أي حالة إعاقة؟
5. افترض أي أعراض جديدة قد تنجم عن التأثيرات الجانبية للدواء أو الأندر بسبب سحب الدواء. لا تعالج التأثيرات الجانبية للدواء بدواء آخر (بالتأكيد) إلا ما ندر.
6. خذ تاريخ الدواء بحرص. واضعاً في ذهنك إمكانية التأثير مع المواد التي قد يتناولها المريض دون معرفتك مثل العلاجات العشبية غير الموصوفة وغيرها، والأدوية القديمة المأخوذة من خزانة الدواء أو الأدوية المأخوذة من الأصدقاء.
7. استخدم التوليفات الدوائية الثابتة fixed combinations فقط عندما تكون منطقية ومدروسة جيداً وتساعد على الامتثال أو تحسّن التحمل tolerance أو النجاعة. وإن قلة من التوليفات الثابتة تبسي هذا المعيار.
8. عند إضافة دواء جديد إلى النظام العلاجي، انظر فيما إذا كان من الممكن سحب دواء آخر.
9. حاول التأكد واضبط كفاية امتثال المريض بواسطة عدّ الأقراص المتبقية مثلاً. هل جرى إرشاد المريض (أو أقربائه) بطريقة ملائمة؟
10. تذكر أن إيقاف الدواء هام مثل الشروع به.

لا يتحمل المسنون بصورة خاصة (فوق 80 عام) مضادات الدُهان (التي تعطي من أجل التحليلط الدهني confusion وكذلك مُدرات البول التي تعطي في تورّم swelling الكاحل الوضعي وليس بسبب فشل القلب) التي تسبب تبدلات كهترلية electrolyte ضائرة. وقد يؤدي كلٌ من هذين الصنفين إلى الإدخال لمستشفى "للمواطنين الشيوخ" senior

بالحقيقة ضمن مجال التركيز الطبيعي للبالغين الفتيان حتى عندما تكون تصفية الكرياتينين 50 مل/ دقيقة (مقارنة مع 127 مل/دقيقة لدى الذكر البالغ). ويزداد الاحتطار الخاص بالأثار الضائرة مع الأدوية التي تُزال على نحو رئيسي بواسطة الكلية ودات النسبة العلاجية الصغيرة، أي الأمينوغليكوريدات والكلوربروباميد chlorpropamide والديجوكسين والليثيوم.

قد تعدل الاستجابة الديناميكية الدوائية Pharma-codynamic مع العمر لإنتاج تأثير أكبر أو أصغر مقارنة مع المتوقع عند البالغين الأصغر عمراً، وعلى سبيل المثال:

- تنتج الأدوية التي تؤثر على الجهاز العصبي المركزي استجابةً مبالغاً بها بما يتعلق بالتوقع من التركيز اللازمي، وقد تمتلك المهدئات sedatives والمنومات hypnotics تأثيرات الخمار hangover الواضحة. وتميل هذه الأدوية أيضاً أكثر لإلحاق التنفس بسبب كون السعة الحيوية vital capacity والسعة التنفسية القصوى maximum capacity breathing أقل لدى المسنين.

- تبدو استجابة ناهضات المستقبلات الأدرينية - البيتا β -adrenoceptor وصودها ضئيلة لدى كبار المسنين، ويعتقد أن السبب هو نقصان عدد المستقبلات.
- تنقص حساسية مستقبلات الضغط مما يؤدي لأرجحية نقص ضغط الدم الانتصابي orthostatic مع الأدوية التي تنقص ضغط الدم.

تجتمع هذه الفروق الحركية الدوائية والديناميكية الدوائية مع مسائل أكثر خصوصية بالمسنين وأشمل، وتجد تعبيراً في اختيار الأدوية من أجل هذه الفئة العمرية واستخدامها كما يلي:

قواعد وصف الدواء للمسنين³⁵

Rules of prescribing for the elderly

1. فكّر في ضرورة الأدوية. هل التشخيص صحيح وكامل؟ هل الدواء ضروري فعلاً؟ هل يوجد بديل أفضل؟

³⁵ بالإد من Gaird FI (ed) 1984 Drugs for the elderly WHO (Europe) Copenhagen.

المصابين بغيوبة جزئية semicomatose الذين يستحقون معالجة أفضل من الأصغر منهم سناً.

الحمل PREGNANCY

تحدث تبدلات فيزيولوجية عميقة مع تطوّر الحمل وتتضمن تركيب السائل والنسيج.

الامتصاص Absorption تنقص الحركية المعديّة المعوية ولكن لا يبدو أي خلل رئيسي في امتصاص الدواء باستثناء الإفراغ المعدي الناقص الذي يؤجل ظهور الأدوية المعطاة فموياً في البلازما ولا سيما أثناء الولادة labour. ويُعدّ الامتصاص من المقر داخل العضل ذا مردود بسبب زيادة إرواء النسيج الناجم عن توسع الأوعية.

التوزع Distribution يزداد ماء الجسم الإجمالي حتى 8 لتر ممّا يخلق حيزاً أكبر قد تتوزع ضمنه الأدوية الذوابة في الماء. ويُتخطّ ألبومين البلازما (الطبيعي 33 - 55 غرام/لتر) إلى حوالي 10 غرام/لتر نتيجة لتخفيف الدم haemodilution. وهكذا يوجد نطاق لزيادة التركيز الحر من الأدوية التي ترتبط بالألبومين. على كل حال، يُعدّ الدواء غير المرتبط حرّاً في التوزع والاستقلاب والاطراح، أي لا يتغير التركيز الحرّ (والفعال فارماكولوجياً) للفينيتوين phenytoin على الرغم من نقصان التركيز البلازمي الإجمالي.

لذلك قد يُضلل رصد الدواء العلاجي المفسّر من خلال التراكيز الملائمة للمرأة غير الحامل. إن الإرشادات العامة المفيدة أثناء الحمل هي المحافظة على التراكيز عند النهاية الأخفض من المجال الموصى به. تزداد دهون الجسم حوالي 4 كيلو غرام وتوفّر مستودعاً للأدوية الذوابة في الشحوم.

يرداد الاستقلاب الكبدي Hepatic metabolism على الرغم من عدم زيادة جريان الدم إلى الكبد. ولذلك ثمة زيادة في تصفية clearance الأدوية مثل الفينيتوين والثيوفيلين التي يعتمد معدل إزالتها على فعالية الإنزيمات الكبدية. ولا تتغير تصفية الأدوية التي تُستفَلَب بسرعة التي يعتمد معدل إزالتها على إيتائها إلى الكبد، أي على الجريان الدموي الكبدي، ومثال ذلك، البيثيدين pethidine.

الإزالة والاطراح Elimination يتضاعف الجريان البلازمي الكلوي تقريباً ويحدث فقدان أكثر سرعة للأدوية المطروحة من الكلية، ومثال ذلك، الأموكسيسيلين، الذي يسغي مضاعفة جرعته لمكافحة العدوى المجموعية (لكن ليس من أجل عدوى السبيل البولي حيث تُركّز البنسيلينات في البول بدرجة مرتفعة).

المشيمة Placenta: (راجع أعلاه).

المرض DISEASE

التبدلات الحركية الدوائية Pharmacokinetic changes

الامتصاص Absorption

- قد تؤدي الجراحة التي تكتنف قطع المعى واستئصالها إلى سوء امتصاص الحديد وحمض الفوليك والفيتامينات الذوابة في الدهن بعد استئصال المعدة الجزئي، وإلى سوء امتصاص الفيتامين B₁₂ بعد قطع الفلفافي ileal resection.
- يتداخل الإفراغ المعدي المؤجل والركود المعدي أثناء هجمة الشقيقة مع امتصاص الأدوية.
- يؤجل نتاج القلب المنخفض جداً بسبب فشل القلب أو المصدمة (مع تضيق الأوعية المحيطية) الامتصاص من المقرات تحت الجلدية أو العضلية، ويطلق الجريان الدموي الكبدي المنقوص وجود الأدوية ذات الانطراح السريع من الكبد والتي تعتمد إزالتها على معدل وجودها فيه، ويطلق وجودها في البلازما، ومثال ذلك، اللغوكاين lignocaine.

التوزع Distribution يسمح نقص ألبومين الدم من أي سبب، مثل الحروق، أو سوء التغذية، أو الإنتان sepsis، بسببية كبيرة من الدواء الحر (غير المرتبط) في البلازما. وعلى الرغم من توافر الدواء الحر للاستقلاب والاطراح يبقى الاختطار من الاستجابات المُحَسَّنة أو الصائرة ولا سيما مع الجرعات البدئية من الأدوية التي ترتبط مع البروتين بدرجة عالية، مثل، الفينيتوين phenytoin.

الاستقلاب Metabolism يؤثر المرض الالتهابي الحاد للكبد (الفيروسي، الكحولي) والتشمع/cirrhosis على

الإفراج المعدي وامتصاص أدوية محددة؛ وقد ينقص التركيز البلازمي للأميسيلين والريفاميسين كثيراً عندما تؤخذ المعدة ممتلئة. ويتداخل الكالسسيوم في اللبن مثلاً، وبطريقة خاصة جداً مع امتصاص التراسيكليدات والحديد iron (بوساطة الخَلْب chelation).

• يترايط استبدال البروتين بالدهن أو السكريات في النظام الغذائي، مع زيادة معدلات أكسدة الدواء. وتحرص بعض العوامل التغذوية النوعية الإنزيمات المستقلة للدواء، مثل، الكحول، ولحم البقر المشوي على الفحم، والكربن والكربن المسوق.

يسبب سوء التغذية البروتينية تغيرات قد تؤثر على الحرائك الدوائية مثل نقص وزن الجسم، والقدرة الاستقلالية الكبدية المنخفضة، ونقص بروتين الدم hypoproteinaemia.

تُنَقَّصُ فلافونويدات الليمون Citrus flavinoids في عصير الكريب فروت (وليس في البرتقال) الاستقلاب الكبدية وقد تؤدي إلى اختطار سمية الأميودارون amiodarone، والتيروفينادين terfenadine (اضطراب نظم القلب)، ومركبات البنزوديازيبين benzodiazepines (التهدئة الرائدة)، والسكلوسبورين ciclosporin، والفيلوديبيين felodipine (انخفاض ضغط دم).

وتدعى التغيرات في فعل الدواء الحادثة بوساطة النظام الغذائي بالتأثرات الغذائية الدوائية drug-food interactions.

التأثرات الدوائية Drug interactions

تحدث الاستجابة عند إعطاء الدواء؛ إذا أعطي دواء ثان وتغيرت الاستجابة للدواء الأول فيقال عن ذلك حدوث التأثير الدوائي³⁶. وقد يعدّ التأثير الدوائي مرغوباً أو غير مرغوب، أي نافعاً أو ضاراً. ويقصد إحداث ذلك في المعالجة المتعددة الأدوية للسُّل أي التدرن tuberculosis وكذلك عند إعطاء النالوكسون naloxone لعلاج الجرعة المفرطة من المورفين.

كلّ من وظيفة الخلايا الكبدية والجريان الدموي خلال الكبد. ويؤدي الاستخلاص المنقوص للأدوية ذات التصفية الطبيعية الشديدة بالعبور الأول خلال الكبد، إلى استخلاصها المنقوص من البلازما وإلى زيادة الإتاحة المجموعة لأدوية مثل الميتوبولول metoprolol، واللايتولول labetolol والكلورميثيلازول chlormethiazole. ويظهر كثير من الأدوية الأخرى عمراً نصفياً مطوّلاً وتصفيةً منقوصة لدى المصابين بمرض الكبد المرمن، مثل الديازيبام، والتولبرتاميد tolbutamide، والريفاميسين (انظر الأدوية والكبد). ويمتلك المرض الدرقي thyroid التأثيرات المتوقعة، أي يُعَجِّلُ استقلاب الدواء في فرط نشاط الدرغ hyperthyroidism وينقص الاستقلاب الدوائي في نقص نشاط الدرغ hypothyroidism.

الإزالة Elimination إن لمرض الكلية تأثيرات عميقة على الحرائك الدوائية ومن ثم على أفعال الأدوية التسي تُزال عبر هذا العصور.

التبدلات الديناميكية الدوائية

Pharmacodynamic changes

- يمكن تَأْرِثُ الهجمات الربوية من خلال محصرات المُسْتَقْبَلَات الأدرينية - البيتا β -adrenoceptor blocker.
- يَجْعَلُ تَحَلُّلُ وظيفة المركز التنفسي (الضغط المرتفع داخل القحف intracranial، القصور الرئوي الوخيم) المرضى غير متحمسين للأفيونيات opioids، ويمكن في الحقيقة لأي مهدئ sedative أن يورث فشلاً تنفسياً.
- يُوْهَبُ إحتشاء عضل القلب لاضطراب نظم قلبي مع غليكوزيدات الديجيتال أو محاكيات الودي.
- يُسَاءُ إلى الوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis بوساطة الكينين quinidine والكينيديين quinidine ولا يتحمل المصابون بالوهن العضلي العوامل المحصرة للوصل العضلي العصبي التنافسية competitive neuromuscular blocking agents والمضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية.

FOOD الطعام

- يُوجَلُ وجود الطعام في المعدة ولاسيما القوت الدهني،

³⁶ يستعمل أيضاً مصطلح التأثير الدوائي - الدوائي للتمييز عن التأثير العدائي - الدوائي والتأثير مع الواقِل الداخلي المشأ endogenous والمهرمونات.

وإن وصف الدواء المحرّض للإنزيمات الاستقلابية لامرأة تناولتوليفاً لِمَمانع حمل فموي إستروجيني بروجستروني oestrogen/progestogen ككأثر مرعوب، يُعدّ إرباكاً عندما يحدث لديها حمل. ومع أن التأثيرات الدراماتيكية غير المقصودة تجذب معظم الانتباه وهي الموضوع الرئيسي لهذا القسم فيبغي أن لا تُشغَل الانتباه عن التأثيرات العلاجية المفيدة الكثيرة التي تعدّ أسساً لتعدد الأدوية الرشيد rational polypharmacy. ويُشار إلى هذه التأثيرات ضمن هذا الكتاب في كل مناسبة لذلك.

الأهمية السريرية للتأثيرات الدوائية

CLINICAL IMPORTANCE OF DRUG INTERACTIONS

تُعدّ التوليفات الممكنة أكثر من 64 مليون توليفة عندما يحدد الأطباء وصفهم للأدوية وفقاً لقائمة الأدوية الأساسية لمظمة الصحة العالمية (WHO) ويصف الأطباء أربعة أدوية لأي مريض في وقت واحد. ولاشك في مدى الحجم الكبير الذي قد يودّع في الذاكرة أو على الورق من عدد التأثيرات الدوائية التي قد تحدث في هذا الوضع المتصور. ولكن مشاهدة إمكانية تعديل أحد الأدوية للاستعداد disposition لدواء آخر وتأثيره على نحو قابل للقياس لا تعسي بالضرورة أن التأثير ذا أهمية سريرية. تُسلط الضوء في هذا القسم على الظروف الممكنة لحدوث التأثيرات الهامة سريرياً، ونصف أساسها الفارماكولوجي ونوفر هيكلاً ترسيماً لاستعراف التأثيرات الدوائية أثناء الممارسة السريرية.

تميل التأثيرات الدوائية الضائرة الهامة سريرياً إلى الحدوث مع ما يلي:

- الأدوية التي تمتلك منحى جرعة استجابة شديد الانحدار steep ومنسأً علاجياً صغيراً بحيث تؤدي التغيرات الكمية الصغيرة سبباً عند المقر المستهدف، أي المُستَقْبَلَة أو الإنزيم، إلى تدلات أساسية في التأثير، كما يحدث مع الديجوكسين أو الليثيوم.

- الأدوية المعروفة كمحرّضات إنزيمية أو مثبطات إنزيمية.
- الأدوية التي تُظهر استقلالاً قابلاً للتشيع (حرائك الرتبة

صفر)، عندما يؤدي التداخل الصغير مع الحرائك إلى تبديل كبير في التركيز البلازمي كالفينتوين Phenytoin، والثيوفيلين مثلاً.

- الأدوية المستخدمة لأمد طويل والتي تتطلب تركيزاً بلازمياً دقيقاً مثل مانعات الحمل الفموية، والأدوية المضادة للصرع، والأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي، والليثيوم.

- عند استخدام الأدوية التي قد تتأثر في علاج المرض نفسه، فتزيد من صُدْف تأثيراتها بإعطائها معاً، إذ قد يُسبب إعطاء الثيوفيلين مع السالوبامول للربو، اضطراب نظم قلبي.

- عند الإصابة بعلة وخيمة، وعند الذين قد يتناولون أدوية عديدة؛ وقد يصعب تمييز علامات المرض العلاجي المنشأ iatrogenic عن المرض الموجود بحيث قد لا تتحمل حالة المريض الضرر الإضافي.

- عند المصابين بالضعف الوحيم في الكبد أو الكلية، وهما العضوان الرئيسيان للذان ينهيان فعل الدواء.
- عند المسنّين، الذين يميلون إلى امتلاك باثولوجيا متعددة وقد يتناولون أدوية عديدة معاً ولديهم استعداد خاص للأثار الدوائية الضائرة.

الأسس الفارماكولوجية للتأثيرات الدوائية

PHARMACOLOGICAL BASIS OF DRUG INTERACTIONS

لابدّ من بعض المعرفة عن الأسس الفارماكولوجية للطريقة الممكنة لتبديل أحد الأدوية لفعل دواء آخر، ومن المفيد الحصول على التأثيرات المطلوبة لتمييز التأثيرات غير المطلوبة وللتوقي منها.

ثمة نوعان رئيسان للتأثيرات الدوائية هما:

1. التأثير الديناميكي الدوائي: يعمل كل من الدوائين على المقر المستهدف للتأثير السريري ويؤدي كلاهما تآزراً synergism أو تضاداً antagonist. وقد تؤثر الأدوية على المُستَقْبَلَات نفسها أو على مُستَقْبَلَات مختلفة أو على عمليات، متواسطة لتتأثر بيولوجية متشابهة. تتضمن الأمثلة

استعراف التآثرات الدوائية الكامنة

IDENTIFYING POTENTIAL DRUG INTERACTIONS

يمكن أن تتأثر الأدوية في أي مرحلة عند خلطها مع الأدوية الأخرى في مستحضر صيدلاني أو تتأثر سرياً، ومثال ذلك، التسريب الوريدي i.v infusion أو في الحقنة syringe وحسب اطراحها النهائي كما هي أو كمستقبلات. وعندما يضاف دواء إلى نظام دوائي قائم يمكن للطبيب تقييم إمكانات التأثير بالتفكير المنطقي خلال التالي الاعتيادي للعمليات التي يخضع لها الدواء وللعنونة باكراً في هذا الفصل، إذ قد تحدث التآثرات كما يلي:

- خارج الجسم،
- عند مقر الامتصاص،
- أثناء التوزيع،
- على المستقبلات أو على أجهزة الجسم (التآثرات الديناميكية الدوائية)،
- أثناء الاستقلاب،
- أثناء الاطراح.

التآثرات خارج الجسم

INTERACTIONS OUTSIDE THE BODY

تقدّم السوائل الوريدية نطاقاً خاصاً للتآثرات (التنافرات incompatibilities) عند إضافة الأدوية إلى مستودع reservoir الحقنة syringe لعدد من الأسباب. غالباً ما تكون حموضاً عضوية ضعيفة أو أساساً. وهي غير درابة عادةً، ولابدّ لكي تنوب من تحضيرها كأصلاح. وببساطة، يمكن أن يؤدي مزج محاليل الأملاح إلى عدم الثبات الذي قد يكون واضحاً أو غير واضح من خلال التبدل المرئي في المحلول، مثلاً الترسيب. إضافة إلى امتلاك المحاليل لقدرة دارة buffering ضئيلة فتتبدل الباهاء pH سريعاً مع الأدوية المضافة. وقد يؤدي تخفيف الدواء في سائل المستودع أيضاً إلى نقصان الثبات stability.

يمكن أن ينتج فقدان كبير للفاعلية potency بسبب التنافر incompatibility بين سائل التسريب والدواء المضاف إليه. وتعدّ مسائل التنافر معقدة ولكن المصادر النوعية

ما يلي: الكحول + البنزوديازيبين (لإحداث التهذبة sedation)، المورفين + النالكسون (لمعاكسة فرط الجرعة الأفيونية)، الريفامبيسين + الأيزونيازيد (توليف فعال مصاد للسل).

2. التأثير الحراري الدوائي: تتأثر الأدوية بعيداً عن المقر المستهدف وتُبدّل التراكيز البلازمية (والنسج الأخرى) بحيث يتبدّل مقدار الدواء عند المقر المستهدف للتأثير السري، فمثلاً يُقصّ التحريض الإنزيمي بتأثير الريفامبيسين التكرير البلازمي للوفارين؛ يرفع الشيط الإنزيمي بآثار السيروفلوكساسين ciprofloxacin تركيز الثيوفيلين.

قد يؤدي التأثير إلى تضاد antagonism أو تآزر.

التضاد Antagonism يحدث عندما يُعاكس فعل أحد الأدوية فعل الدواء الآخر. يمتلك الدوران تأثيرات ديناميكية دوائية متعاكسة ببساطة، ومثال ذلك، يُظهر الهيستامين والأدرينالين تضاداً فيزيولوجياً أو وظيفياً على القصبات؛ أو يتنافس اللوامان على المُستقبل الدوائية نفسها على نحو عكوس reversibly إذ يُظهر الفلومازينيل flumazenil والبنزوديازيبينات تضاداً تنافسياً competitive.

للتآزر Synergism³⁷ نوعان هما:

1. الجمع summation أو الإضافة addition يحدث عندما تكون تأثيرات الدوائين اللذين يمتلكان الفعل نفسه مضافة additive، أي، $2 + 2 = 4$ (بممتلك محصر المُستقبل الأدرينية - البيت مع المُدرّ الثيازيد تأثيراً مضافاً مضافاً لفرط ضغط الدم).

2. التأييد potentiation يحدث عندما يزيد أحد الدوائين من فعل الآخر أي، $2 + 2 = 5$. كثيراً ما يمتلك كل من الدوائين الفعل المعنسي (ترميثوبريم trimethoprim مع سلفوناميد) وكثيراً ما يفقد أحد الدوائين للفعل المعنسي (بنزيرازيد benserazide مع الليفودوبا)، أي، $5 = 2 + 0$.

³⁷ كلمة إنجليزية: معاً syn، يعمل ergos.

الحلقات (التأثير المضاد للمُسكارين)، قد يؤجل امتصاص الأدوية الأخرى وينقصه. تُنقص المسهلات purgatives الزمن المستغرق في الأمعاء الدقيقة وتعطي فرصة أقل لامتصاص المواد القليلة الذوبان مثل السيرويدات الكظرية والديجوكسين.

التبدلات في النيبب المعوي Alterations in gut flora

بتأثير مضادات المكروبات قد تقوي مضادات التحتر القموية عبر إنقاص التخليق الجرثومي للفيتامين K (غالباً بعد إعطاء مضادات المكروبات فموياً وبجرعات كبيرة فقط كما في معالجة الملوية البوابية *Helicobacter pylori*).

تمثل التأثيرات خارج المعى باستخدام الهيالورونيداز لتعزير انتشار الحقن تحت الجلد s.c.injection وبإضافة مضيققات الأعوية، ومثال ذلك، الأدرينالين، والفيليبريسور felypressin إلى المنتجات أو المخدرات الموضعية لتأجيل الامتصاص وإطالة التنبيج أو التخدير الموضعي على نحو مفيد.

التأثيرات أثناء التوزع

INTERACTIONS DURING DISTRIBUTION

قد تسهم الإزاحة من مقرات ارتباط البروتينات اللازمة Displacement from plasma protein binding sites بالتفاعل الضائر. فيمكن للدواء الذي يرتبط بالبروتين بدرجة كبيرة أن يزاح من مقر ارتباطه بواسطة دواء منافس ممّا يرفع من التركيز الحرّ (والفعال فارماكولوجياً) للدواء الأخرى. ومهما يكن، يُعدّ الدواء غير المرتبط متاحاً للتوزع بعيداً عن البلازما ومتاحاً للاستقلاب والاطراح. وتكس النتيجة الشائعة في العودة السريعة للتركيز الحرّ للدواء المزاح قريباً من قيمته الأصلية ويكون أي تأثير إضافي حابراً.

ثمة آلية ثانية تعمل عاكساً لكي يصبح تأثير الإزاحة هاماً سريرياً. إذ يمكن أن تسبب فاليرواات الصوديوم sodium valproate سمية للميتوتوين phenytoin لأنها تزيح الفنتيتوين من مقر ارتباطه على ألبومين البلازما وتنبط استقلابه. وعل نحو مشابه يزيح الأسبرين والبروبنسيد probenecid (وربما الأدوية المضادة للالتهاب الالاسترويديّة الأخرى) ضادّه حمض الفوليك أي الميتوتريكسات methotrexate من مقر ارتباطها البروتيني وينقصان معدّل إفرازه الفعال active secretion

للمعلومات متاحة في الأوراق المطبوعة للمصنّعين وكتيّبات الوصفات أو من صيدلية المستشفى (إذ ينبغي القيام بهذه الإضافة منطقياً). يجب اتخاذ القرار العام بمشورة هذه المصادر قبل إضافة الدواء إلى سائل التسريب أو مزجه في الحقنة syringe.

قد يسبب تركيب الأدوية المخلوطة Mixing drugs في الحقنة syringe من أجل الحقن تأثراً، فقد يحتوي أنسولين بروتامين الزنك protamine zinc insulin مثلاً على زيادة من البروتامين الذي يرتبط مع الأنسولين الذواب المضاف ويُنقص التأثير العاجل للحركة.

التأثيرات في مقر الامتصاص

INTERACTIONS AT SITE OF ABSORPTION

ثمة فرص في البيئة المعقدة للمعى للأدوية كي تتداخل interfere مع بعضها بطريقة مباشرة وغير مباشرة عن طريق تبديل فيزيولوجيا المعى. وغالباً ما تكون النتيجة مُخجلة بالامتصاص.

بعد التأثير الكيميائي المباشر Direct chemical interaction في المعى سبباً هاماً في إنقاص الامتصاص. تشكل مضادات الحموضة antacids التي تحتوي الألومنيوم والمغنيسيوم معقدات لا دوائية مع التتراسيكلينات والحديد والريديزولون prednisolone ويحتوي اللبن كمية كافية من الكالسيوم لتثبيط تجنسه كبند رئيسي من النظام الغذائي عند تناول التتراسيكلينات. يتداخل الكوليسترامين cholestyramine مع امتصاص الليفوتيروكسين levothyroxine والديجوكسين وبعض الأدوية الحمضية، ومثال ذلك، الوافارين warfarin. تُنقص السكرالفات sucralfate من امتصاص الفنتيتوين phenytoin. وتعتمد تأثيرات هذا النمط على وجود الدوائين في المعدة في الوقت نفسه، ويمكن منعها عندما يجري فصل الحزغتين لمدة ساعتين على الأقل.

يمكن تبديل حركية المعى بواسطة الأدوية Cut motility may be altered by drugs. إن إبطاء الإفراغ المعدي، ومثال ذلك، المسكنات الأفيونية، ومضادات الاكتئاب الثلاثية

poisoning (مُسْتَقْبِلَة الأسيتيل كولين)، والأيزوبروترينول isoproterenol (إيزوبرينالين) لمعالجة الجرعة المفرطة من محصر المُسْتَقْبِلَة الأدرينية - البيتا (المُسْتَقْبِلَة الأدرينية - البيتا β -adrenoceptor)، والفينتولامين phentolamine من أجل تأثر مثبط أو أكسيداز أحادي الأمين monoamine oxidase inhibitor - مع المُحاكي الردي sympathomimetic (المُسْتَقْبِلَة الأدرينية - الألفا α -adrenoceptor).

تتضمن الآثار غير المطلوبة فقدان التأثير المضاد لمرط ضغط الدم لمحضرات البيتا β -blockers عند تناول أدوية الزكام common cold التي تحتوي الإيفرين ephedrine، أو الفينيل بروبانولامين phenylpropanolamine أو الفينيليفرين phenylephrine، وغالباً من دون علم الطبيب؛ يُعدّ فعلها الناهض على المُسْتَقْبِلَة الأدرينية - الألفا α -adrenoceptor غير مُقَيّد لدى المرضى المُحصَرِي البيتا β -blocked.

الأفعال على أجهزة الجسم Actions on body systems
توفّر نطاقاً لتنويع الآثار. وتُظهر القائمة التالية شيئاً من مجال الاحتمالات؛ وقد توجد غيرها في حسابات الأدوية الفردية:

محصرات المُسْتَقْبِلَة الأدرينية - البيتا تفقد بعض النجاعة المضادة لمرط الضغط عندما تعطى معها الأدوية المضادة للالتهاب اللاسترويدية (NSAIDs)، ولا سيما الأندروميثاسين؛ يتصنّن التأثير تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية بواسطة الكلية مما يؤدي لاحتباس الصوديوم.

مدرات البول Diuretics، ولا سيما العروية loop، تفقد نجاعتها إذا ما أُعطيت مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs؛ وقد تتضمن الآلية تثبيطاً لتخليق البروستاغلاندين كما سبق.

إصاحات البوتاسيوم Potassium supplements التي تعطى مع المدرات المحتظمة بالبوتاسيوم، ومثال ذلك، الأميوريد amiloride، والسبيرونولاكتون spironolactone، أو مع مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين ACE-inhibitors قد تسبب فرط بوتاسيوم الدم hyperkalaemia الخطير.

من النيبات الكلوية؛ وتعد النتيجة سمية خطيرة بالمثوتريكسات. يُزاح البليروين من البروتين الرابط له بفعل السلفوناميدات، والفيتامين K، وأوساط تباين الأشعة السينية X-ray contrast media أو الإندروميثاسين؛ قد يسبب هذا اختطاراً هاماً بالرقان الوري kernicterus عند الوليد neonate حيث تعد القدرة على استقلاب البليروين غير ناضجة immature لديه. وقد يأخذ التأثير المباشر بين الأدوية مجراه في البلازما، ومثال ذلك، البروتامين protamine مع الهيبارين؛ والديفيروكسامين desferrioxamine مع الحديد iron؛ وثاني المركابول dimercaprol مع الزرنيخ arsenic (جميعها مفيدة).

قد تسبب الإزاحة من الارتباط النسيجي Displace-ment from tissue binding تأثيرات غير مرغوبة عند إعطاء الكينيدين quinidine لمرضى يتناولون الديجوكسين إذ قد يتضاعف التركيز البلازمي للديجوكسين لأن الكينيدين يزح الديجوكسين من مقرات ارتباطه في النسيج (وكذلك من بروتينات البلازما). وعلى كل حال، يسهم مثل هذا التأثير بسبب الإزاحة من بروتينات البلازما بآلية إضافية في التأثير الإجمالي، حيث يُحلّ الكينيدين أيضاً بالاطراح الكلوي renal excretion للديجوكسين.

التأثيرات المباشرة على المُسْتَقْبِلَات أو على أجهزة الجسم

INTERACTIONS DIRECTLY ON RECEPTORS OR ON BODY SYSTEMS

يتضمّن هذا التصنيف للتأثيرات الديناميكية الحيوية تأثيرات نوعية بين الأدوية على المُسْتَقْبِلَة نفسها، وتتضمن تأثيرات أقل دقة تكسّم العضو أو الجهاز نفسه في الجسم؛ ويتبدّل فعل الدواء بالنتيجة مهما يكن التوضّع دقيقاً.

يُوفّر الفعل على المُسْتَقْبِلَات Action on receptors أمثلة ضخمة. وتُشاهد التأثيرات النافعة مع فرط الجرعة overdose، كاستخدام النالوكسون naloxone لمعالجة فرط جرعة المورفين (المُسْتَقْبِلَة الأفيونية)، والأتروبين لمعاكسة مضاد الكولينستراز anticholinesterase، أي التسمم بُمبيد حشري insecticide.

الديجوكسين هو أكثر فعالية، ولكنه أكثر سمية بوجود نقص بوتاسيوم الدم hypokalaemia الذي قد يحدث بتأثير مُدرات الثياريد أو مُدرات العروة loop.

الغيراباميل Vrapamil المعطى وريدياً مع مُحصر بيتا، مثل الأتينولول atenolol لأجل تسرع القلب فوق البطيني supraventricular، قد يسبب بطء قلب bradycardia خطير حيث يؤجل الدواء النقل الأذيني البطيني -atrioventricular conduction.

الثيوفيلين يقوي التأثيرات الأدرينية البيتا، للسالبوتامول salbutamol مثلاً، وقد يحدث اضطراب نظم قلبي أثناء معالجة الربو.

سمية الليثيوم قد تحدث إذا أعطي معه مُدر ثيازيدي؛ عندما يزداد نفاذ depletion الصوديوم وارتشاف الليثيوم بوساطة نسيب الكلوي الداسي proximal ويزداد تركيزه البلازمي.

الأدوية المخدّمة للجهاز العصبي المركزي التي تتضمن البنزوديازيبينات، ومضادات الهيستامين على المُستَقِلّة H₁، والكحول، والفينوثيازينات phenothiazines، والأدوية المصادة للصرع، تتأثر مع بعضها لتزيد تأثيراتها المهدئة.

مُدرات العروة loop diuretics والمضادات الحبيوية الأمينوغليكوزيدية هي سامة للأذن ototoxic بالجرعات الكبيرة؛ تزداد فرصة الحدوث الضائر عند إعطائهما معاً.

التأثيرات أثناء الاستقلاب

INTERACTION DURING METABOLISM

التحريض الإنزيمي Enzyme induction بتأثير الأدوية والمواد الأخرى يُسرّع الاستقلاب ويُعدّ سبباً للفشل العلاجي وفيما يلي بعض الأمثلة على ذلك:

يزداد استقلاب الستيرويدات المانعة للحمل الفموية عند إضافة محرّض للإنزيمات كالفينتوين phenytoin، وقد حدّث الحمل غير المحطّط له unplanned (يكسب الأطباء دعوى الإهمال على نحو ناجح باستمرار).

يمكن استعمال مانع الحمل الفموي الاستروجيني القوي المحتوي بهذه الحالة (أو استخدام طريقة بديلة مانعة للحمل)؛

لا يُعدّ المحتوي الإستروجيني رائداً على نحو كافٍ عندما يحدث نزف يتخلّل العلاج. يزداد استقلاب البروجستروينات progestogens أيضاً بسبب تحريض الإنزيمات.

ضبط الفعل المضاد للتخثر بالوارفارين warfarin يعتمد على حالة ثبات الإزالة بوساطة الاستقلاب. ويؤدي تحريض الإنزيمات إلى استقلاب سريع للوارفارين، ونقصان الضغط المضاد للتخثر والخطر من حدوث الخثار thrombosis. وبالعكس، عندما يكون التضييق المضاد للتخثر للمريض ثابتاً على الوارفارين مع العامل المحرّض للإنزيمات، ثمة خطر من النزف haemorrhage بسبب إيقاف العامل المحرّض لأن الوارفارين يُزال عدتد بمعدل أبطأ.

إبلاع الكحول المزمن يسبب تحريضاً للإنزيمات ممّا يشرح تحمّل tolerance المبتححات أو المخدرات الهيدروكربونية والتولوناميد tolbutamide المشاهد لدى الكحوليين.

السكلوسبورين Cyclosporin يُستقلّب على نحو شامل؛ وقد ينقص تركيزه في الدم بسبب تحريض الإنزيمات بوساطة الريفامبيسين مع خطر كبت المناعة غير الكافي الذي يشكل خطراً على العضو المغروس أو طَعْم بقي العظم organ or marrow transplant.

تثبيط الإنزيم بتأثير الأدوية يقوي الأدوية الأخرى التي تُزال فعاليتها عبر الاستقلاب، مما يحدث تفاعلات ضائرة. وتظهر الأمثلة لاحقاً وسيلاحظ أن مثبطات نظائر الإنزيم isoenzymes للستوكروم الصفروية P450 هي الشكل السائد. وتُذكر الأدوية التي تتأثر معها أيضاً ولكن القائمة غير كاملة، وينبغي وجود وعي عام حول احتمال التثبيط الاستقلابي عند استخدام الأدوية التالية:

السيتامين Cimetidine يُعدّ مثبطاً لعدد من نظائر إنزيمات الستوكروم P450 مما يقوي عدداً كبيراً من الأدوية التي عادة ما تُستقلّب بوساطة هذا النظام، وعلى نحو ملحوظ، الثيوفيلين، والوارفارين، والفينتوين phenytoin والبروبرانولول propranolol وقد يحدث تثبيط استقلاب حتى 50% اعتماداً على الدواء المتأثر عند تناول 2000 ملغ/يوم من السيميتدين.

الدواء (Drug overdose).

التداخل مع النقل الفعال Interference with active transport
تمر الحموض العضوية من الدم إلى البول من خلال النقل الفعال عبر الظهارة epithelium البنية الكلوية. ويُطرح معظم البنسلين بهذا الطريق. ويتنافس البرونسيدي Probenecid، وهو حمض عضوي، مع البنسلين بحاح على نظام النقل هذا، وقد يُستعمل لإطالة فعل البنسلين عندما يُعَدَّ الإعطاء المتكرر غير عملي كما في الأمراض المنقولة جنسياً، حيث تُعَدَّ الامتثال ضعيفاً وورديء السمعة. إنَّ التداخل مع الاطراح الكلوي للميثوتريكسات methotrexate بواسطة الأسبرين، ولزيدوفودين zidovudine بواسطة البرونسيدي ولديجوكسين بواسطة الكينيدين، يسهم في التأثيرات الضارة مع هذه التوليفات بقوة.

دليل القراءة الاضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Chamberlain G 1991 The changing body in pregnancy. British Medical Journal 302: 719-722
Ito S 2000 Drug therapy for breast-feeding women. New England Journal of Medicine 343: 118-126
Koren G, Pastuszak A, Ito S 1998 Drugs in pregnancy. New England Journal of Medicine 338: 1128-1137
Pirmohamed M 2001 Pharmacogenetics and pharmacogenomics. British Journal of Clinical Pharmacology 54: 345-357
Report 1997 Medication for older people. Royal College of Physicians, London
Rolf S, Harper N J N 1995 Ability of hospital doctors to calculate drug doses. British Medical Journal 310: 1173
Roses A D 1997 Pharmacogenetics and future drug development and delivery. Lancet 355: 1358-1361
Strauss S E 2001 Geriatric medicine. British Medical Journal 322: 86-88
Tucker G T 2000 Chiral switches. Lancet 355: 1085-1087

الإريثروميسين Erythromycin يشبط نظير إنزيم السيتوكروم P450 ويُحَلَّ باستقلاب الثيوفيلين، والوارفارين، والكاربامازيبين carbamazepine والميثيل برينديزولون methylprednisolon. ويُلْعَ متوسط نقصان تصفية الدواء 20 - 25%.

مضادات الميكروبات الكينولونية Quinolone antimicrobials
تشبط نظائر إنزيمات نوعية للسيتوكروم P450 المسؤولة عن استقلاب الميثيل زانتينات methylxanthines، وهكذا تُنْقَص تصفية الثيوفيلين بواسطة السيبروفلوكساسين ciprofloxacin.

مشبطات أكسيداز أحادي الأمين Monoamine oxidase inhibitors (MAOI)
لا تُعَدَّ انتقائية تماماً لأكسيداز أحادي الأمين MAO وتُحَلَّ باستقلاب مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات وبعض محاكيات الودي، ومثال ذلك، الفينيل بروبانولامين، والأمفيتامين amphetamine، وتُحَلَّ أيضاً باستقلاب المسكنات الأفيونية، ولاسيماً البيتيدين pethidine، وتُحَلَّ باستقلاب المركابتوبورين mercaptopurine.
فالبروات الصوديوم لا تبدو مشبطة نوعية وتُحَلَّ باستقلاب الفيتوئين phenytoin، والفينوباربيتون والبريميدينون primidone.
مشبطات إستراداد السيروتونين النوعية Serotonin specific reuptake inhibitors (راجع الفصل 19).

الألوبيورينول Allopurinol يشبط أكسيداز الزانتين xanthine oxidase نوعياً ولذا يجمع استقلاب الأزاثيوبرين azathioprine إلى المركابتوبورين mercaptopurine (مع سمية خطيرة ممكنة الحدوث).

التأثيرات أثناء الاطراح

INTERACTIONS DURING EXCRETION

تحدث في الكلية تأثيرات هامة سريرياً منها ما هو نافع ومنها ما هو ضار جداً.

التداخل مع الانتشار المُفَعَّل Interference with active diffusion
يمكن إنقاص عودة امتصاص reabsorption الدواء عبر النيب الكلوي renal tubule، وزيادة اطراحه، بتبديل باهاء pH البول (انظر فرط جرعة

التأثيرات غير المرغوبة والتفاعلات الدوائية الضائرة

Unwanted effects and adverse drug reactions

التخفيف من التأثيرات غير المرغوبة من الأدوية.

ثمة اتفاق عام على أن الأدوية الموصوفة للمرض تسبب هي نفسها مقداراً خطيراً من المرض (التفاعلات الضائرة)، يتراوح من مجرد عدم الملائمة inconvenience إلى العجز الدائم والموت. يكره المرضى إمكانية أن تسبب لهم الأدوية بالمرض أيضاً (ولاسيما عندما لا يجري إخطارهم) لأن القصد من الأدوية هو تفريغ المعاناة. لذا لا بدّ من معرفة مدى المرض الذي تحدثه ولماداء، وهكذا يمكن القيام بالإجراءات الوقائية.

لا يكفي قياس وقوع التفاعلات الضائرة للأدوية وطبيعتها ووخامتها، على الرغم من كون المعطيات الدقيقة مفيدة بوضوح. ولا بدّ من أن نضع بالحسبان أو أن نحاول مراعاة التأثيرات التي يمكن تجنبها (غير الاختيار والاستعمال الحاذق) والتي لا يمكن تعاديها (المتأصل inherent في الدواء أو المريض). ويمكن أيضاً أن تكون الآثار الضائرة المختلفة مسألة ذات درجة مختلفة لأناس مختلفين.

ولا بدّ من تقييم طُرُز التفاعلات الضائرة بعضها تجاه الآخر إذ لا يوجد أمل من إزالة جميع الآثار الضائرة للأدوية. وقد يسبب أحد الأدوية على نحو مكرر تأثيرات مَرَصِيَة صَغُرى ولكنه لا يُهْدَدُ الحياة، ومع ذلك لا يَحْبُدُ المرضى هذا وقد يتناولونه على نحو غير منتظم مما يسبب الصرر الدائسي لهم. وقد يكون تناول دواء آخر مُرَضِيّاً بحيث يتناوله المرضى على نحو متسوّق مع المنفعة، ولكن يندر أن يقتل شخصاً ما. ومن غير الواضح ما هو الدواء الذي يعد الأفضل.

يكون بعض المرضى، مثلاً، المصابين بقصة أرجية allergy

المخلص

- الخلفية Background
- التعاريف Definitions
- التسبب Causation: درجات الإدانة.
- التيقظ الدوائي Pharmacovigilance والوبائيات الدوائية Pharmacoepidemiology
- للتصنيف Classification
- الأسباب Causes
- الأرجية في الاستجابة للدواء.
- تأثيرات الإعطاء المطول:سمية العضو المزمّنة.
- الآثار الضائرة على التوالد أو الإنجاب.

الخلفية Background

شفيت البارحة من مرضي

فقد ست الليلة الماضية من طيبسي¹.

إنّ الطبيعة معتدلة، أي لا تملك "نوايا" تجاه البشر، ومع ذلك فهي ليست الأفضل لديهم عادةً. يُفَرِّزُ الجنس البشري رغبته لتعادي المعاناة من الموت، وبأن بعض التأثيرات البيولوجية للأدوية مرغوبة (علاجية) وبعضها غير مرغوبة (ضائرة). وإضافةً لهذا التقسيم الاعتباطي الذي ليس له قواعد بيولوجية أساسية، يجري تعزيز التأثيرات غير المرغوبة وحتى إحداثها بواسطة عوامل غير دوائية عديدة جداً. وبسبب هذا النوع من العوامل يجب القيام بمحاولات تضع في حسابها

¹ من، العلاج أسوأ من المرض (Matthew Prior (1664-1721).

التأثيرات الثانوية Secondary effects هي عقابيل غير مباشرة للفعل الأولي للدواء والأمثلة هي: عوز الفيتامين أو العدوى الانتهازية التي قد تحدث عند مرضى يتبدّل لديهم النبيت flora المعوي الطبيعي بتأثير المضادات الحيوية؛ عدم تحمل الديجوكسين بسبب نقص بوتاسيوم الدم المعرض بمدرّ بولي.

عدم التحمل Intolerance يعني عتبة منخفضة تجاه الفعل الديناميكي الدوائي الطبيعي للدواء. يتفاوت الأفراد كثيراً في استعدادهم تجاه الأدوية وبعد الأفراد عند أحد أطراف منحني التوزيع الطبيعي غير متحملين للأدوية ومتحملين عند الطرف الآخر.

الحساس الذاتي Idiosyncrasy (راجع علم الوراثة الدوائي Pharmacogenetics) ينطوي على تفاعل شاذ كيميائي ومتأصل تجاه الدواء وغالباً بسبب الشذوذ الجيني مثل البرفيرية prophyria.

التسبيب: درجات الإدانة

Causation: degrees of conviction

تقدم المسامحة المعول عليها في علاقة السبب بالتأثير المشكلة الأكبر في هذا الميدان. تُساعد الدرجات التالية من الإدانة في عزو الأحداث الضائرة إلى الأدوية²:

• **النهائية Definite**: يُعدّ الزمن التالي لتناول الدواء معقولاً؛ يتناسق الحدث event مع ما هو معروف عن الدواء؛ يتوقف الحدث بإيقاف الدواء؛ يعود مع استئناف إعطاء الدواء. (قلماً يصبح به).

• **الاحتمالية Probable**: يُعدّ الزمن التالي معقولاً؛ يتناسب الحدث مع ما يُعرف عن الدواء؛ يتوقف الحدث بإيقاف الدواء؛ الحدث غير موضح على نحو معقول عبر مرض المريض.

• **الممكنة Possible**: يعدّ الزمن التالي معقولاً؛ يتناسب الحدث

أو اللين لديهم تفاعلات سابقة تجاه الأدوية أميل للإصابة بتفاعل ضائر آخر بمقدار قد يصل إلى أربعة أضعاف، وهكذا لا يكون وقوع التفاعل الضائر متساوياً. ومن المفيد أيضاً اكتشاف أسباب التفاعلات الضائرة، ويمكن استعمال مثل هذه المعرفة لجعل التفاعلات غير القابلة للتحنب الآن قابلة لذلك.

يمكن أن تُنقص الآثار الضائرة القابلة للتحنب من خلال الوصف الأحذق للدواء، وهذا يعني أنه يجب أن يحد الأطباء وقتاً أفضل، من بين جميع المطالبات الأخرى من وقتهم، لفهم الأدوية وفهم مرضاهم والأمراض التي تصيب مرضاهم كذلك.

التعريف Definitions

يُعد العديد من التأثيرات غير المرغوبة من الأدوية تافهاً طبيّاً، والأفضل تثبيت مصطلح التأثيرات (الآثار) الجانبية side-effects من أجل التأثيرات الصغيرة من أحداث/تأثيرات النمط A بغرض تحنب التضخيم في أشكال المرض المعرض بالدواء.

ينبغي أن ينحصر تعريف مصطلح التفاعل الضائر Adverse reaction بما يلي: التأثيرات الضائرة harmful والمزعجة الخطيرة التي تحدث بمجرعات يقصد منها التأثير العلاجي (الذي يتضمن التأثير الوقائي أو التشخيصي) ويستدعي إنقاص الجرعة أو سحب الدواء و/أو التنبؤ بالمخاطر في الإعطاء المُستقبلي؛ تعد التأثيرات بهذا الترتيب هامة في تقييم المرض المعرض بالدواء في المجتمع.

السمية Toxicity تنطوي على فعل مباشر للدواء عادةً بالجرعة العالية، الضارة بالخلايا، ومثال ذلك، ضرر الكبد من فرط جرعة الباراسيتامول، وضرر العصب القحفي الثامن من الجنتاميسين. تعد جميع الأدوية من أجل العايات العملية سامة بالجرعة المفرطة التي يمكن أن تكون مُطلقة أو نسبية؛ قد تغطي الجرعة المعتادة في الحالة الأخيرة ولكنها قد تكون سامة بسبب الشذوذ المُستبطن في المريض، كالمرض الكلوي. وتُعدّ التطفيرية mutagenicity والسرطنة carcinogenicity والإسماخ teratogenicity (أنظر الفهرس) حالات خاصة من السمية.

² Journal of the American Medical Association 1975, 234: 1236.

العلّة المحرّضة بالدواء

DRUG - INDUCED ILLNESS

- يمكن تحليل اكتشاف العلّة المحرّضة بالدواء كما يلي³:
- الدواء الذي كثيراً ما يُحرّض علّة غير نادرة؛ ويميل هذا التأثير للكشف من خلال المراقبة السريرية أثناء ترخيص التجارب العلاجية الرسمية (قبل التسويق) ويجري التخلّي عن الدواء دائماً على وجه التقريب؛ لكن، يُستبعد بعض المرضى على نحو طبيعي من مثل هذه التجارب كالمراة الحامل، حيث يجري التحري لاحقاً.
- الدواء الذي نادراً ما يحرض علّة غير شائعة: يميل هذا التأثير للبقاء من دون اكتشاف.
- الدواء الذي قلما يحرض علّة غير نادرة: يميل هذا التأثير للبقاء من دون اكتشاف قبل إطلاق الدواء للوصف العام؛ ينبغي تحري التأثير من خلال المراقبة السريرية غير الرسمية أو أثناء أي ترصد بعد التسجيل وتعزيزه عبر دراسة الحالة ذات الشاهد case-control study (راجع الفصل الرابع)، ومثال ذلك، الكلورامفينيكول وفقر الدم اللاتنسجي aplastic anemia؛ والبراكتولول والمتلازمة المخاطية العينية الجلدية oculomucocutaneous syndrome.
- الدواء الذي كثيراً ما يحرض علّة غير شائعة: لن يُكتشف هذا التأثير عبر المراقبة السريرية غير الرسمية. قد يُكتشف في التجارب العلاجية الرسمية وفي دراسات الحالة ذات الشاهد إذا كان شائعاً جداً، ولكنه قد يتطلب دراسات الأتراب المشاهدة عندما يكون شائعاً على نحو معتدل فقط، ومثال ذلك، تأثيرات اضطراب النظم المحرّض proarrhythmic بالأدوية المضادة لاضطراب النظم antiarrhythmic.
- الآثار الضائرة ووقوع العلّة بالدواء ضمن مجال متوسط: قد تلزم لكل من دراسة الحالة ذات الشاهد والدراسات الأترابية cohort.
- يمكن اكتساب بعض الانطباع حول ملامح العلّة المحرّضة بالدواء من الإحصاءات التالية:

مع ما يُعرف عن الدواء؛ يمكن أن يشج الحدث سريعاً عن مرض المريض أو عن معالجة أخرى.

- الشرطية Conditional: يعدّ الزمن التالي معقولاً؛ لا يتناسب الحدث مع ما يُعرف عن الدواء، قد لا يفسّر الحدث تفسيراً معقولاً بمرض المريض.
- مشكوكاً بها Doubtful: لا يُبسي الحدث المعايير السابقة.

تمييز التفاعلات الدوائية الضائرة Recognition of adverse drug reactions

يجب أن تُراعى إمكانية السبب الدوائي عند وقوع حدث غير متوقع ليس له سبب واضح. ويُعدّ التمييز بين التقدم الطبيعي للمرض والتدهور المحرّض بالدواء تحدياً من نوع خاص إذ قد يثير الصوديوم في المستحضرات المضادة للحموضة فشلاً قلياً، وقد تُحرّض مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات نوبات صرعية، وقد يُحدّث التشنج القصبي bronchospasm بوساطة الأسبرين عند بعض الربويين asthmatics.

التيقظ الدوائي والوبائيات الدوائية

Pharmacovigilance and pharmacoepidemiology

- الطرق المبدئية لجمع المعطيات حول التفاعلات الضائرة (التيقظ الدوائي) هي:
- الدراسات التحريية Experimental studies، أي التجارب العلاجية الرسمية من المراحل 1 - 3. توفر هذه التجارب معطيات يُعَوّل عليها فقط حول الأحداث الأشيع حيث أمّا تكتنف أعداداً صغيرة نسبياً من المرضى (مئات)؛ إمّا تكشف عن وقوع يصل حتى 1/200.
- دراسات المشاهدة Observational studies، حيث تُراقب الدواء وبأياً ضمن شروط الاستعمال الطبيعي في المجتمع، أي الوبائيات الدوائية. تتضمن التقنيات المستعملة في دراسات بعد التسويق (المرحلة 4) الدراسة الأترابية المشاهدة observational cohort study ودراسة الحالة ذات الشاهد case-control study. ولقد وصفت هذه الأنظمة في الفصل الرابع.

³ قلاً من: Jick H 1977 New England Journal of Medicine 296: 481-485.

سابقاً؛ قد نقوم بالاختطارات المُبرَّرة على أمل مساعدتهم؛ يمكن أن يحصل الخطأ غير المعلوم في مثل هذه الحالات ضد المريض. ومن جهة أخرى، لا يوجد شك في قابلية تمادي بعض هذه الحوادث. وعادةً ما تتوضح كثيراً قابلية التحنب avoidability عند مراجعة سلوك المعالجة بعد الوفاة، أي بإدراك طبيعة الكارثة بعد وقوعها مقارنةً مع محريات رمن حدوثها

قال السير⁶ Anthony Carlisle، في أوائل النصف الأول من القرن التاسع عشر "يَعَدُّ الطب فتاً رُجِدَ بالحدس conjecture وجرى تحسيبه القتل العمد murder". على الرغم من التقدم السريع للطب، لا تزال توجد حلقة من الحقيقة في ذلك التصريح لأي شخص يُتابع إدخال الأدوية الجديدة ويلاحظ طريقة ظهور التفاعلات السمية الخطيرة بعد كل الحماس الباكر لها. ويكمن التحدي في إيجاد النظم الحالية لتحري التفاعلات الضائرة النسي أنت إلى الوجود وتحنبها على نحو كبير مع البقطة من خلال كوارث الثاليدومايد thalidomide، والبراكتولول practolol والبنوكسابروفين benxoaprofen (راجع الفصل 5)؛ يزداد تعقيد هذه النظم الآن كجزء فعال من تطوير الأدوية.

كان "قتل الديجيتال للناس" وهذه حقيقة، علامة خفية أخرى حول هذا الخلل العلاجي. وضع William Withering عام 1785 قواعد لاستعمال الديجيتال وما زالت مفيدة حتى اليوم. وأدى إهمال هذه القواعد في معاناة لا لزوم لها للمصابين بفشل القلب لأكثر من قرن حتى أُعيد اكتشاف المعايير العلاجية. يمكن لأي دواء كثير الاستعمال أن يضر بالفعل.

ثمة إجماع مطلق على الأطباء لاستعمال الأدوية التي تكبدوا غناء تعليم أنفسهم حيالها فقط

لا تعتمد المعالجة الفعالية على الاختيار الصحيح للأدوية فقط ولكن تعتمد أيضاً على استعمالها الصحيح. وكثيراً ما يجري تناسي الأخيرة ويُدان الدواء ويوصم بعدم الفائدة عندما يستعمل بجرعة أو بطريقة تحول على نحو مطلق دون النتيجة

⁶ قول مشهور من تأييده لاستعمال "مشار النجار البسيط"، في الجراحة.

• تسبب التفاعلات الضائرة 2-3% من الاستشارات في الممارسة العامة.

• تُشكّل التفاعلات الضائرة 5% من جميع الإدخالات إلى المستشفيات.

• يُعَدُّ معدل الوقوع incidence الإجمالي لدى مرضى المستشفى الداخليين 10 - 20% مع إمكانية إطالة الإقامة في المستشفى لدى 2 - 10% من مرضى الأجنحة الطبية الموجزة.

• أظهرت مراجعة لسجلات التحري عن أسباب الوفاة في مقاطعة تعداد سكانها 1.19 مليون (المملكة المتحدة) في الفترة 1986 - 1991 أن ما بين 3277 تحقيقاً عن الوفاة، كان عشرة منها بسبب الأخطاء في وصف الدواء وحدثت 36 بواسطة التفاعلات الدوائية الضائرة⁴. ومع ذلك، أُنهم 17 طبيباً في المملكة المتحدة بالقتل غير العمد manslaughter في التسعينات 1990s مقارنةً مع اثنين في العقد السابقين، انعكاساً للاستعداد الأكبر لدعوة الشرطة أو المقاضاة⁵.

• العوامل المؤهبة: العمر فوق 60 عاماً أو أقل من شهر واحد، والإناث female، والتاريخ السابق للتفاعل الضائر، والمرض الكندي أو الكلوي.

• تحدث التفاعلات الضائرة الأشيع في الأيام المبكرة للمعالجة (الأيام 1 - 10).

لا بدء من تفادي المواقف المتطرفة الخطيرة أو الإغرامية. يعد الكثير من المعالجات خطيراً، ومثال ذلك، الجراحة، والصدمة الكهربائية، والأدوية، ومن غير الرشيد قبول اختطارات الحراسة من أجل الحصيات الصفراوية أو العتق hernia وأن نرفض قبول أي اختطار من جميع الأدوية بسبب حالات الخطر بالمقابل.

إن العديد من المرضى الذين يُعتقد أن موهم قد حدثت بتأثير الأدوية جزئياً أو كلياً هم من المرضى على نحو خطير

⁴ Ferner RE, Whittington RM 1994 Journal of the Royal Society of Medicine 87: 145-148.

⁵ Ferner RE 2000 Medication errors that led to manslaughter charges. British Medical Journal 321: 1212-1216

الناجحة؛ يمكن أن يكون هذا من التأثيرات السلبية الضائرة.

ممارسة عملية كشف التفاعلات الضائرة النادرة

PRACTICALITIES OF DETECTING RARE ADVERSE REACTIONS

جرى في (الجدول 1.8) إعطاء عدد المرضى المطلوبين لإعطاء فرصة جيدة (95%) في كشف تأثير التفاعلات دون خلفية وقوع سابقة والذي يظهر العدد الكبير من المرضى الواجب رصدهم لكشف وقوع الأثر الضائر، حتى المرتفع نسبياً، بافتراض توفر ثلاثة أحداث قبل اتخاذ أي إجراء تنظيمي أو فعّل آخر ينبغي القيام به. قد تكون المشكلة في المراتب الكثيرة لمقدار السوء عندما تشبه التفاعلات الضائرة على نحو قريب المرص المغموي ذا الخلفية السابقة من حيث الوقوع في المجتمع.

تحذير **Caution** يوافق حوالي 80% من الناس غير المتناولين للأدوية على السؤال حول الأعراض (العديدة عادةً) كالتي تكون المعاناة بها كتفاعلات ضائرة أقل شيوعاً تجاه الأدوية. ويجري التشديد على هذه الأعراض (أو إنقاصها) غير إعطاء القفل placebo. لذلك قد تعزى كثير من الأعراض (الصغيرة) إلى الأدوية على نحو خاطئ.

التصنيف Classification

يفضّل تصنيف التفاعلات الضائرة للأدوية تحت العاوين

التالية:

الجدول 1.8: كشف التفاعلات الضائرة النادرة ⁷ .			
الوقوع المتوقع للتفاعل الضائر	عدد المرضى المطلوبين للحدث		
	1 حدث	2 حدث	3 أحداث
1 من 100	300	480	650
1 من 200	600	960	1300
1 من 1000	3000	4800	6500
1 من 2000	6000	9600	13000
1 من 10000	30000	48000	65000

⁷ بالإذن من، متطلبات الأمانة من أجل الاستعمال الأول للأدوية الجديدة. العوامل التشخيصية لدى لاسان Geneva 1983 CIOMS (WHO).

تحدث التفاعلات (الزائدة) نمط A لدى أي شخص عند إعطاء مقدار كافٍ من الدواء لأنها تعزى إلى زيادة التأثيرات الديناميكية الدوائية الطبيعية، القابلة للتكهّن، والمتعلقة بالجرعة. وهي شائعة ويُقَصّ التدبير الحاذق من وقوعها، ومثال ذلك، نقص ضغط الدم الوضعي، ونقص سكر الدم hypo-lycaemia، ونقص بوتاسيوم الدم hypokalaemia.

تحدث التفاعلات (العجيبة) النمط B عند بعض الأفراد فقط. ولا تُعدّ جزءاً من الفارماكولوجيا الطبيعية للدواء، ولا تتعلق بالجرعة وتعزى إلى أوصاف غير اعتيادية للمرضى المتأثرين مع الدواء. وتُعدّ هذه التأثيرات قابلة للتكهّن إذ تُعرّف الآلية (على الرغم من احتمال كون اختبارات التكهّن باهظة أو غير عملية)، وإلا تكون غير قابلة للتكهّن إفرادياً، على الرغم من إمكانية معرفة الوقوع incidence. يتضمّن هذا الصنف التأثيرات غير المرغوبة بسبب الشذوذات الموروثة (تَحَسُّاس ذاتي idiosyncrasy) (انظر علم الوراثة الدوائي) والعمليات الماعية (انظر الأرجية الدوائية). وتُحسّب هذه من أجل معظم الإصابات fatalities الدوائية.

تحدث التفاعلات (المزمنة) النمط C بسبب التعرّض الطويل الأمد، ومثال ذلك، اعتلال الكلية بالمسكات analgesic nephropathy، وحلل الحركة dyskinesias مع ليفودوبا levodopa.

التأثيرات (المؤجّنة) النمط D عقب التعرّض المطوّل، ومثال ذلك، التسرطن carcinogenesis أو عقب التعرّض القصير الأمد في زمن حرج، ومثال ذلك، الإمساك teratogenesis.

تفاعلات (نهاية الاستعمال) نمط E، حيث يُعدّ إيقاف المعالجة المرمنة فحاثياً جدياً، ومثال ذلك، إيقاف الستيرويدات الكظرية المُسبّب لمصوّر مشر الكُطُر الارتددي، وإيقاف الأفيون opioid المسبب لمتلازمة السحب withdrawal syndrome.

الأسباب Causes

يجب وضع احتمالية السبب الدوائي للحدث بالحسبان دائماً مع وقوع حدث غير اعتيادي أو غير متوقّع دون توضيح

الملائم هنا وصف البُرفيريات porphrias، وهي المجموعة النوعية من الاضطرابات التي يُعدّ الوصف الحريص للدواء فيها حيويًا.

تتضمن البُرفيريات عددًا من العيوب الإنزيمية المنفردة والمُعَيَّنة جينيًا في التخليق البيولوجي للهيم haem. تُميّز البُرفيريات الحادة (البُرفيرية المتقطعة intermittent الحادة، البُرفيرية المرقشة variegate والكوبروبرفيرية الوراثية hereditary coproporphyria) بالهجمات الوخيمة من خلال الوظيفة العصبية الحشوي المورث على نحو رئيسي بسبب أنواع كثيرة من الأدوية (وبوساطة الكحول، والصيام fasting، والعدوى)؛ تتواجد البُرفيريات غير الحادة (البُرفيرية الجلدية الأجلة porphyria cutanea tarda، والبروتوبُرفيرية المكوّنة للحمر erythropoietic protoporphyria، والبُرفيرية الحلقية المكوّنة للحمر congenital erythropoietic porphyria) مع التحسّس الضوئي الجلدي cutaneous photosensitivity ويُعدّ الكحول (والإستروجين الموصوف لدى النساء) عاملاً مُعزّزاً رئيسياً لها.

يجري تصبُّط تشكيل الهيموغلوبين لدى الأصحاء من أجل كرياتهم الحمراء والإنزيمات المعتمدة على الهيم haem، ومعدل تخليق الهيم من خلال الإرتجاع السلبى negative feedback وفقاً لمقدار الهيم الموجود. فبعد الحاجة للهيم يزداد إنتاج الإنزيم الضابط لمعدل سنتاز حمض الدلتا أمينوليفولينيك delta-aminolaevulinic acid (ALA) synthase الذي يورث أسس تشكيل طلائع البُرفيرين للهيم. ولكن ثمة عَوَز لأحد الإنزيمات الذي يحوّل البُرفيرينات المتنوعة إلى هيم لدى المصابين بالبُرفيرية، وهكذا تتراكم البُرفيرينات. وتحدث حلقة مَعْيبة: هيم أقل ← سنتاز ALA أكثر ← طلائع بُرفيرين أكثر، التي يُحصَر استقلالها، وتحدث الهجمة السريية.

إن من ورث البُرفيرية المتقطعة الحادة acute والبُرفيرية المرقشة variegate لم يعان من مساوئ بيولوجية من البيئة الطبيعية وتوالّد مثل السُكّان الطبيعيين حتى إدخال الباربيتورات والسلفوناميدات. ولكن يمتلك الآن مساوئ خطيرة تجاه العديد من الأدوية الأخرى التي يمكنها أن

طبيعي يَين لدى مريض تناول الدواء سابقاً، ويمكن تصنيف ذلك كما يلي:

- المريض The patient قد يكون مُوهباً من حيث العمر، والنبة الجسدية، والسرعة للأرجية، والمرض.
- الدواء The drug. تُعدّ العوامل المضادة للسرطان سامة للخلايا cytotoxic بحسب طبيعتها وتُملك بعض الأدوية مثل الديجوكسين منحنيات جرعة إستجابة شديدة الانحدار وتُعدّ أكثر ميلاً لمُعرض التفاعلات المُزادة (النمط A)، ولدى الأدوية الأخرى، مثل مصادات الكربونات، ميلاً لإحداث الأرجية وقد تؤدي إلى تفاعلات عجيبة (النمط B). قد تُسبب مُكوّنات المستحضر، مثل المُلَوّن، والمُنكّه، ومحتوى الصوديوم تفاعلات ضائرة أكثر من الدواء الفعّال.
- الوصّاف The prescriber. قد تحدث التفاعلات الضائرة بسبب استعمال الدواء زمناً طويلاً على نحو غير ملائم (النمط C)، أثناء مرحلة حرجية من الحمل (النمط D)، التوقف على نحو مفاجئ (النمط E) أو عندما يعطى مع أدوية أخرى (التأثيرات).

تظهر مظاهر القسمين السابقين، التصنيف والأسباب من خلال هذا الكتاب. وتحري مناقشة المواضيع الانتقائية الآن.

العمر AGE

يُعدّ المسنون جداً وكذلك الفتيان جداً عُرضة لعدم تحمّل العديد من الأدوية، بسبب كون آليات كَبْد الأدوية في الجسم أقل كفاءة. لقد قيل ببراعة، لا يُعدّ "الفتيان young بالغين" صغاراً ببساطة، وينبغي مراعاة التغيّر الحرائكي الدوائي لديهم وإضافته إلى قائمة حقوق مواطنينا الأكبر سناً⁸. ويتعرّض المسنون أيضاً للمعالجة الدوائية المتعددة التي تؤهّل للآثار الضائرة (راجع وصف الدواء للمسنين).

البنية الجينية GENETIC CONSTITUTION

تُناقش العوامل الموروثة المؤثرة في الاستجابة تجاه الأدوية عادة تحت عنوان علم الوراثة الدوائي (انظر سابقاً). ومن

⁸ Fogel BS 1983 New England Journal of Medicine 308: 1600.

تورث الهجمات الحادة القاتلة.

لا تُعد الآليات الموروثة الدقيقة مؤكدة. تسبب الوراثة في الإنزيمات المؤكسدة الكبدية التي تحتوي على haem لمجموعة الستوكروم P450 طلباً رائد للهم. ولذا يتوقع من الأدوية التي تخرض هذه الإنزيمات أن تورث الهجمات الحادة للفرغرية وهي تعمل كذلك؛ قد يعمل تدخين التبغ هذه الآلية. ينبغي أن تكون هجمات الفرغرية غير الواضحة على نحو ظاهر داعياً للاستعلام الدقيق عن جميع المدخولات الكيميائية المحتملة. يُعد الغوايفينيزين Guaiphenesin، على سبيل المثال خطيراً؛ يجري تضمينه في العديد من أدوية السعال المتعددة المكونات (بدون وصفة عادة). يجب تثقيف المرضى لفهم حالتهم، وامتلاكهم قائمة من الأدوية المأمونة وغير المأمونة، ولحماية أنفسهم من أنفسهم ومن الآخرين بمن فيهم الأطباء الوصفاء.

يجب الحرص كثيراً في وصف الدواء لهؤلاء المرضى لتجنب العلة الخطيرة. يُعد المريض (1 من كل 10 000 من سكان المملكة المتحدة) حساسين جداً حيث تتاح لهم قوائم من الأدوية المعروفة على أنها غير مأمونة أو التي يعتقد في كونها كذلك، كما هو الحال في كتب الوصفات الوطنية البريطانية. إضافة إلى أننا سنوفر جدولاً من الأدوية التي تُعد مأمونة للاستعمال في الفرغريات الحادة في زم نشرها (الجدول 28). ويجري تنقيح القائمة بانتظام، وغالباً مع إضافات تصبح كمعلومات متاحة. يمكن الحصول على المعلومات المعاصرة⁹.

يمكن تبرير استعمال الدواء الذي لا يوجد ضمانه حوله. ولقد كتب الدكتور M. Badminton "لا ينبغي منع المعالجة الأساسية، ولا سيما من أجل الحالة الخطيرة أو المهددة للحياة". وينبغي على السريري تقييم وخامة الحالة وفعالية الفرغرية. ويكون النهج المعقول عندما لا يتاح تمييز الخيار المأمون كما يلي:

1. قس بفرين البول والبروفيلينوجين قبل بدء المعالجة.

2. اعد القياس عند فواصل نظامية أو عندما يصاب المريض بأعراض مع الصمود ضد الهجمة الحادة. وأوقف المعالجة عند وجود الزيادة في مستويات الطلائع وُضِعَ بالحسبان إعطاء أرجينات الهيم haem arginate من أجل الهجمة الحادة (انظر لاحقاً).

3. اتصل بمركز دي نخيرة من أجل النصيحة.

من الحكمة استعمال أي وسيلة مأمونة لإحداث تشكيل سينتار ALA-synthase في معالجة الهجمة الحادة. ويُعد تسريب أرجينات الهيم haem arginate (هيماتين بشري human haematin) بتعويض الهيم لنسج تنبيه السينتار ALA-synthase فعالاً بإعطائه باكراً، وقد بقي من اعتلال الأعصاب المزمن. إضافة إلى الانتباه للتغذية ولاسيما الإمداد بالسكريات، وتفرغ الأم (بالأفيونيات) وتفرغ ضغط الدم وتسرع القلب (بمُحَصِّرِ للمستقبل الأدرينية - البيتا) من الأمور الهامة أيضاً. يُعد نقص صوديوم الدم مضاعفة متكررة، وينبغي رصد كهول البلازما.

ويبدو استعمال أي وسائل مأمونة في تخميد تشكيل السينتار ALA-synthase رشيداً. في الواقع، يبدو تسريب أرجينات الهيم haem arginate (هيماتين البشري human haematin)، بتعويض الهيم لنسج تنبيه السينتار ALA-synthase فعالاً عند إعطائه باكراً، وقد بقي من الاعتلال العصبي المزمن. إضافة إلى ذلك أن الانتباه للتغذية ولاسيما الإمداد بالسكريات وأن تفرغ الأم (بالأفيونيات)، وتفرغ فرط ضغط الدم وتسرع القلب (بالبروبرانولول propranolol) من الأمور الهامة أيضاً.

البيئة THE ENVIROMENT

تتضمن العوامل البيئية الهامة المسببة لتفاعلات الضائفة التلوث pollution البسيط، مثل البنسلين في حو المستشفيات أو في اللبن milk (راجع ما سيأتي)، المسبب للأرجية. يمكن زيادة استقلاب الدواء أيضاً عبر تحريض الإنزيمات الكبدية بسبب تراكم المبيد الحشري insecticide، مثلاً، الديكوفان dicophane (DDT) والكحول وعادة تدخين التبغ،

⁹ www.uwcm.ac.uk/study/medicine/medica
biochem/pophyria.htm
www.utc.ac.za/depts/liver/porphpts.htm

الجدول 2.8: الأدوية المأمونة للاستعمال في البرقيات الحادة.

الحديد Iron	دوبامين Dopamine	كلوبازام Clobazam	أسيثازولاميد Acetazolamide
إيزوفلوران Isoflurane	دوكسوروبيسين Doxorubicine	كلوفبرات Clofibrate	أسينيل سيستين Acetylcysteine
إسباغولا Ispaghula	دروبريدول Droperidol	كلوميفين Clomifene	أسيكلوفير Aciclovir
كيتوبروفين Ketoprofen	إنالابريل Enalapril	كلونازيبام Clonazepam	أدرينالين Adrenaline
كيتوتيفين Ketotifen	إنوكسابرين Enoxaparin	كو أموكسيسلاف Co-amoxiclav	(epinephrine)
لاكتولوز Lactulose	إبينيفرين Epinephrine	كو كودامول Co-codamol	ألفنتانيل Alfentanil
ليوبرولين Leuproelin	إيثامبوتول Ethambutol	كو دينرامول Co-dydramol	ألوپوريول Allopurinol
ليفوثيروكسين Levothyroxine	إثير Ether	فسعات الكودين Codeine	ألفا كوفرول - ألفا Alpha
المرمود المطلق للمرمود المنوي	فامسيكلوفير Famciclovir	phosphate	tocopherol
LHRH	فيسوفين Fenbufen	كولشيسين Colchicine	أملاح الألمنيوم Aluminum salts
لغثوكاين ² Lignocaine	فينوفبرات Fenofibrate	كوليستيپول Colestipol	أمانتادين Amantadine
(lidocain)	فنتانيل Fentanyl	الكوتيكو ستيرويدات	أميثوكاين Amethocaine
ليزيناپريل ³ Lisinopril	فلوكلو أكساييلون ¹ Flucloxacillin	Corticosteroids	أميلوريد Amiloride
ليثيوم Lithium	فلوسيتوسين Flucytosine	أدوية القشرة Corticotrophine	الأميتروغلوكوربيدات
لوفيفرامين Lofepamine	فلومازينيل Flumazenil	سيكليزين Cyclizine	Aminoglycosides
لوبيراميد Loperamide	فلوكسيتين Fluoxetine	سيكلوبيثيازيد Cyclopenthiiazide	أميتريپتين Amitriptyline
لوراتادين Loratadine	فلوفينازين Fluphenazine	سيكلوبروبان Cyclopropane	أمفوتريسين Amphotericin
لورازيبام Lorazepam	فلوبيروفين Flubiprofen	دالتهپارين Dalteparin	حمض الأسكوربيك Ascorbic acid
سلفات المغنيزيم Magnesium	فركتوز Fructose	دانثرون Danthron	أسپرين Aspirin
sulphate	FSH الهرمون المنبه للجريب	ديفيروكسامين Desferrioxamine	أتروپين Atropine
مكلورين Meclozine	غابابنتين Gabapentin	دكستران Dextran	أزاثيوپرين Azathioprine
ميفلوكوين Mefloquine	غانسيكلوفير Ganciclovir	ديكستروميتوفان	بيكلوميثازون Beclomethasone
ميلفالان Melphalan	جفميفروپيل Gemfibrozil	Dextromethorphan	محصرات الببتا Beta blockers
ميكرتازين Mequitazine	غليپيزيد Glipizide	ديكستروموراميد	بيرافيبرات Bezafibrate
ميسالازين Mesalazine	غلوكاغون Glucagon	Dextromoramide	بزموت Bismuth
ميتفورمين Metformin	غلوكوز Glucose	برو كسيپين	برومازيبام Bromazepam
ميثادون Methadone	جليكوبيريوم Glycopyrronium	Dextropropoxyphene	بوميثايد Bumetanide
ميثوتريميپرازين Methotrimprazine	غونادوريلين Gonadorelin	دكستروز Dextrose	بوبيفاكاين Bupivacaine
(levomeromazine)	غوسريلين Goserelin	ديامورفين Diamorphine	بوبرينورفين Buprenorphine
ميثيل فيندات Methylphenidate	GTN	ديازوكسيد Diazoxide	بوسريلين Buserelin
ميثيل بريدنيزولون	عوانثيديدين Guanethidine	ديسيكلومين Dicyclomine	كالسپترين Calcectionin
Methyprednisolone	هالوپريدول Haloperidol	(dicycloverine)	كربونات الكالسيوم Calcium
ميانسيرين Mianserin	هپارين Heparin	ثنائي الفلوريدال Diflunisal	carbonate
ميدازولام Midazolam	هيتاستارش Hetastarch	ديجوكسي Digoxin	كربيمازول Carbimazole
مورفين Morphine	هيدروكلوروتيازيد Hydrochlorothiazide	ثنائي هيدروكودين Dihydrocodeine	هيدرات الكلورال Chloral
نافثيدروفوريل Naftidrofuryl	هيدروكورتيزون Hydrocortisone	ثنائي المراكبرول Dimercaprol	hydrate
نالوبوفين Nalbuphine	إيبوبروفين Ibuprofen	دي ميتيكون Dimeticone	كلورو كين Chloroquin
نالوكسون Naloxone	المطعات Immunizations	ديفينهيدرامين Diphenhydramine	كلوروثيازيد Chlorothiazide
ناپروكسين Naproxen	المعلوبوليات المناعية	ديفينوكسيلات Diphenoxylate	كلورفينيرامين Chlorpheniramine
نيوستيجمين Neostigmine	Immunoglobulins	ديپريدامول Dipyridamol	(chlorphenamine)
أكسيد النيتروز Nitrous oxide	إندومتاسين Indomethacin	ديستيجمين Distigmine	كلوربرومارين Chlorpromazine
أكتريپتيد Octreotide	إنسولين Insulin	دوبوتامين Dobutamine	كوليستيرامين cholestyramine
أوميپرازول Omeprazole		دومپريدون Domperidone	سيسپلاتين Cisplatin

acid Tinzaparin حمض الترابيكاميك Tranexamic acid triameterine ترياميترين Triazolam تريازولام Trifluoperazine تريفلوپيرازين Trimiprazine تريميپرازين Urokinase يوروكيناز Vaccines اللقاحات Valaciclovir فالاسيكلوفير Valproate فالفروات Vancomycin فانكوميسين Vigabatrin فيغاباترين Vitamins الفيتمينات Warfarin ورافارين Zalcitabine زالسيتابين Zinc مستحضرات الزنك preparations	Sodium acid phosphate بيكربونات الصوديوم Sodium bicarbonate ملوزيدات الصوديوم Sodium fusidate فانبروت الصوديوم Sodium valproate سوربيتول Sorbitol Streptokinase ستربتوكيناز Streptomycin ستربتوميسين Sucralfate سكرفات Sulindac سوليندك Suxamethonium سكساميثونيوم Temazepam تيمازيبام Tetracaine تتراكاين Thiamine ثيامين Thyroxine ثيروكسين (levothyroxine) حمض ثايرو فيليك Thiaprofenic	Procainamide بروكاياميد Procaine بروكاين Prochlorperazine بروكلوربيرازين Proguanil بروغوانيل Promazine برومازين Promethazine بروميثازين ropantheline بروبانثيلين Propofol بروبوفول Propylthiouracil بروبيل ثيوراسيل Proxymetacaine بروكسي ميتاكاين Pseudoephedrine سودوإيفدرين Pyridoxine بيريدوكسين Pyrimethamine بيريميثامين Quinidine كيسدين Quinine كينين Resorcinol ريزوسينول Salbutamol سالبوتامول Senna سنا عوسعات الصوديوم المحمضية	أوكسي بروبوكاين Oxybuprocaine أوكسيبتوسين Oxytocin بانكورونيوم Pancuronium باراسيتامول Paracetamol بارالدهيد Paradehyde بسيلامين Penicillamine البنيسيلينات Penicillins بنتاميدين Pentamidine بيثيلدين Pethidine فسولامين Phentolamine فيتوميناديون Phetomenadione بيوثيازين Pipothiazine بيرنيزبين Pirenzepine برازوسين Prazosin بريدنيزولون Prednisolone بريلوكاين Prilocaine بريماكين Primaquine بروبوكول Probuco
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

أُجِبت هذه القائمة بالتعاون مع الأستاذ Professor G Alder and Dr M Badminton, Department Of Medical Biochemistry, University of Wales and the staff of the Wales Medical Information Center (WMIC) Fion (woods@cardiffandvale.wales.nhs.uk).

وتعتمد على أفضل المعلومات المتاحة في زمن إتمامها، ولا يكفل تضمن الدواء أن يكون مأموناً في جميع الأحوال.

1. قد ترتبط المخدرات الوريدية الكبيرة مع هجمات حادة (غير مبررة كعامل مُسبب).

2. ينبغي تجنب المخدرات الوريدية.

3. المأمونية قيد المراجعة اتصل بمركز المعلومات الطبية في ويلز WMIC.

4. ينبغي استعمال الفلوروات الصوديوم فقط عندما تكون الأدوية الأخرى بصادة لنصرع غير فعالة أو غير ملائمة.

ولا يُعدّ عدم التعرض السابق ممانئاً لعدم وجود قصة
تعرّض سابق، وتكون تفاعلات الجرعة الأولى من التفاعلات
هي المفاجئة. ولا يُعدّ التعرّض طبيّاً بالضرورة إذ قد توجد
البسيلييات في منتجات الألبان عقب معالجة التهاب الثدي
mastitis عند البقر (على الرغم من منع القوانين لذلك)،
وكثيراً ما توجد أضداد النسلين لدى من ينكرون تلقيهم هذا
الدواء تماماً. وقد تكون الاستجابات المناعية تجاه الأدوية ضارة
(أرجية) أو عديمة الضرر؛ لا تعني حقيقة إنتاج الأضداد
بالضرورة استجابة المريض لإعادة التعرض بتظاهرات سريرية؛
إذ يمتلك معظم سكان المملكة المتحدة أضداداً للبسيلييات
ولكن قلة ضئيلة منهم يتفاعلون على نحو سريري تجاه إعطاء
النسلين.

يمكن للحزيبات الكبيرة macromolecules (بروتينات،

إذ يتطلب المدخون جرعة أكبر من الثيوفيلين.

أدت مضادات الميكروبات المستخدمة في أغذية الحيوانات
عندما استهلكها البشر إلى ظهور قلق يتعلّق بانتشار الجراثيم
المقاومة التي قد تؤثر على الإنسان.

التأثرات الدوائية DRUG INTERACTIONS

راجع الفصل السابع.

الأرجية في الاستجابة للدواء

Allergy in response to drug

تُعدّ التفاعلات الأرجية تجاه الأدوية نتيجة لتأثر الدواء أو
المُستقلّب (أو عنصراً لا دوائياً في المستحضر) مع المريض
والمرض، وإعادة التعرّض اللاحقة.

immune complex - mediated type. يشكل المستضد والضد معقدات ضخمة ويفعلان المتممة complement. يجري الإضرار بالأوعية الدموية الصغيرة أو إحصارها. تتلخ الكريات البيض المنحذبة إلى مقر التفاعل المعقدات المناعية وتُطلق موادَّ فعالة فارماكولوجياً (تتضمن إنزيمات الجسيمات الحالة lysosomal enzymes)، أي تبدأ عملية النهاية. تتضمن هذه التفاعلات داء المصل serum sickness، والتهاب كبيبات الكلى glomerulonephritis، والالتهاب الوعائي vasculitis والمرض الرئوي.

تفاعلات النمط IV: النمط المتواسط باللمفاويات

lymphocyte-mediated type تنشأ مُستقيلات نوعية للمستضد على اللمفاويات T. ويؤدي الإعطاء اللاحق لتفاعل أرجي موضعي أو نسيجي، ومثال ذلك التهاب الجلد بالتماس contact dermatitis.

إنَّ الأرجية المتصالبة Cross allergy اعتيادية ضمن مجموعة من الأدوية كالبنسليينات. فعندما تحدث الأرجية تجاه دواء محدد، ينبغي انتقاء الدليل من مجموعة مختلفة كيميائياً. ويحمل المصاب بالأمراض الأرجية مثل الإكزيمة eczema لإنشاء أرجية تجاه الأدوية أكثر من غيره.

تتميز الملامح المعيرة للتفاعلات الأرجية¹⁰:

- فقدان العلاقة مع الخصائص الفارماكولوجية المعروفة عن الدواء.
- افتقاد العلاقة الخطية مع جرعة الدواء (قد تُحدث الجرعات الصغيرة جداً تأثيرات وخيمة جداً).
- إن الطفح rashes، أو الودمة الوعائية angiodema، أو متلازمة داء المصل، أو التأق anaphylaxis أو الربو، من مميزات الأرجية البروتينية الكلاسيكية.
- تطلب فترة التحريض في التعرض الأول، وليس في إعادة التعرض.
- الاختفاء بإيقاف الإعطاء وعودة الظهور مع إعادة التعرض.

ببتيدات، عديدات سكاريد (الدكستران) أن تعمل كمستضدات antigens كاملة، ولكن تُعدَّ معظم الأدوية كيميائيات بسيطة (أي ذات وزن جزيئي أقل من 1000) وتعمل كمستضدات غير كاملة أو نواشب haptens يمكن أن تصبح مستضدات كاملة بالتوليف مع بروتين الحسم.

إنَّ الجلد والسبيل التنفسي والسبيل المعدي المعوي والدم والأوعية الدموية أعضاء رئيسية مستهدفة للأرجية الدوائية.

يمكن تصنيف التفاعلات الأرجية عسماً وفقاً لأربعة أنماط من فرط التحسس hypersensitivity، ويمكن أن تثير الأدوية تفاعلات من جميع الأنماط، وهي بالاسم:

تفاعلات النمط I: النمط العاجل أو التأقي immediate

or anaphylactic type. يسبب الدواء تشكيل أضداد الغلوبولين المناعي IgE المُحسَّس للنسيج والذي يثبث على الخلايا البدينة mast cells أو على الكريات البيض leucocytes. وعند الإعطاء اللاحق يتفاعل المورج allergen (اقتران الدواء أو المستقلِّب مع بروتين النسيج) مع هذه الأضداد antibodies، مُفعِّلاً الخلية التي تثبت عليها بدون تحريضها وممساً بإطلاق المواد الفعالة فارماكولوجياً، مثل، الهيستامين، واللوكتريينات leukotrienes، والبروستاغلاندينات prostaglandins، والعامل المنشط للصفائح، فتحدث تأثيرات مثل الشرى urticaria، والصدمة التأقية anaphylactic shock والربو asthma. وتنشأ الأرجية في خلال دقائق وتطول 1 - 2 ساعة.

تفاعلات النمط II: النمط السام للخلايا المعتمد على

الضد **antibody - dependent cytotoxic** يتحدَّ الدواء أو المستقلِّب مع أحد البروتينات في الجسم بحيث لا يميز الجسم بعد ذلك هذا البروتين ويتعامل معه كبروتين غريب ويشكل له أضداداً (الغلوبولين المناعي G, IgG, IGM) التي تتحدَّ مع المُستضد antigen وتُنشط المتممة complement التي تُفتر الخلايا، كأن يُحرَّض البنسلين أو الميثيل دوبا methyl dopa فقر الدم الانحلالي haemolytic anaemia.

تفاعلات النمط III: النمط المتواسط بالمعقد المناعي

¹⁰ Assem E-S K 1992 In: Davies D M (ed) Textbook of adverse drug reactions. Oxford University Press, London.

- الحبوب لدى أقلية من المرضى الذين يستعملون الدواء.
- الطبيعة المتقطعة في بعض الحالات.
- الاستجابة الممكنة تجاه إزالة التحسس desensitisation.

التظاهرات السريرية الرئيسية والمعالجة

PRINCIPAL CLINICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT

1. الطفح الشروي والوذمة الوعائية (النمطان I, III). ربما تعد الأخطاط الأشيع من الأرجية الدوائية. وقد تكون التفاعلات معقدة، وغالباً ما تكون أسوأ ضمن المساحة الخارجة لإعطاء الدواء وحولها. وغالباً ما يعدة الجفان والشفان والوجه أكثر تأثراً. وغالباً ما تترافق هذه مع الحككة itching. تُعد ودمة الحنجرة نادرة، ولكنها قد تكون قاتلة. وتستجيب للأدريالين (أبيميرين) (عضلياً i-m، إسعافياً والإيفيدرين ephedrine ومضادات الهيستامين على المستقبلة HI- والستيرويد الكظري.

2. الأطفاح اللاشروية Nonurticarial rashes (الأخطاط I, II, IV). ولها أنواع كثيرة؛ كثيراً ما تكون آفات نضحية exudative نادرة weeping. وعادةً ما يصعب التأكد من السبب الدوائي للطفح. وبعيداً عن إيقاف الدواء، لا تُعد المعالجة نوعية؛ ينبغي استعمال الستيرويد الكظري للحالات الموحمة. قد يكون تحسيس الجلد تجاه مضادات المكاروبات عسيراً ولاسيماً بين من يتناولوها (راجع الأدوية والجلد، الفصل 16، لمزيد من التفاصيل).

2ب. أمراض الجهاز اللمفاني Diseases of the lymphoid system تُرابطت كثرة الوحيدات العدوائية infectious mononucleosis (واللمعوما وبيضاض الدم leukaemia) مع الوقوع الزائد (>40%) للطفح البقعي الحطاطي maculopapular وغالباً الفرغري purpuric، وربما يُعدّ أرحياً عند تناول الأمينوبنسيلين (أمبسيلين، أموكسيسيلين)؛ وقد لا يتأرجح المرضى تجاه البنسيلينات الأخرى. قد يسبب الإريثروميسين تفاعلاً مشابهاً.

3. الصدمة التأقية Anaphylactic shock (النمط I) تحدث مع البنسيلين، والمبتحات أو المعدرات (الوريدية i.v.)،

وأوساط تباين الأشعة التي تحتوي اليود وأنواعاً مختلفة من الأدوية الأخرى يحدث هبوط شديد في ضغط الدم، مع التقصص القصبي، والوذمة الوعائية (التي تشمل الحنجرة larynx) والموت في أحيان كثيرة بسبب فقدان السائل من الحيز داخل الوعائي. وغالباً ما تحدث الصدمة التأقية فجأة، وفي أقل من ساعة على إعطاء الدواء، بل في خلال دقائق معدودة إذا أعطي الدواء وريدياً.

إن المعالجة Treatment عاجلة، وتجري كما يلي:

- أولاً، ينبغي إعطاء 500 ميكروغرام من الأدرينالين (أبينيفرين) حقناً في العضل i.m. (0.5 مل من محلول 1 في 1000) لرفع ضغط الدم وتوسيع القصبات (التضييق الوعائي يجعل الطريق تحت الجلد s.c. أقل فعالية). وقد يحتاج حتى 10% من المرضى حقناً ثانياً بعد 10-20 دقيقة وقد تُعطى حقنات متعاقبة حتى يتحسن المريض. يفتقد النور أدرينالين (نور أبينيفرين) لأي فعل موسع قصبي مفيد (تأثير - بيتا B) (راجع الأدرينالين، الفصل 23).
- ينبغي إعطاء الأدرينالين 500 ميكروغرام وريدياً i.v. عندما تتأجل المعالجة وتتطور الصدمة، وذلك بالحقن البطيء بمعدل 100 ميكروغرام/دقيقة (1 مل/دقيقة من محلول مخفف 1 في 10000 على مدى 5 دقيقة) مع الرصد المستمر لمخطط كهربية القلب ECG، والإيقاف عند الاستجابة. وقد يُفضّل تخفيف إضافي 10x في الديكسترون (أي، محلول 1 في 100000) من أجل التضييق والمأمونية الأكبر.
- لاحظ أن التدبير الدائسي الوقائي معقول عندما يكون الاستعداد للتأق معروفاً، ومثال ذلك، لدى مرضى الأرجية تجاه لسعات النحل أو الرنور wasp. حيث يُعلّم المريض إعطاء الأدرينالين في العضل i.m. من محبة مملوءة مسبقاً (الحقن الذاتي Epi Pen Auto-injector، الذي يؤتى 300 ميكروغرام أدرينالين لكل جرعة).
- ينبغي مشاركة الأدرينالين بإعطاء مضاد هيستامين خاص بالمستقبلات H₁ (ولتقلّ الكلورفينيرامين chlorpheniramine) (chlorphenamine) 10 - 20 ملغ حقناً وريدياً بطيئاً) والهيدروكورتيزون (100-300 ملغ في العضل i.m.). قد

6. اضطرابات الدم¹¹ Blood disorders

6أ. قلة الصفيحات Thrombocytopenia (النمط II)، ولكن أيضاً الأرجية الكاذبة) قد تحدث بعد التعرض لأحد الأدوية الضخمة العدد، وتتضمن: الذهب، الكينين، الكينيدين، الريفاميسين، الهيبارين، مشتقات الثيوناميد thionamid، المدرات الرلية اليازيدية، السلفوناميدات، الاستروجينات، الاندوميثاسين. وقد تساعد الستيرويدات الكظرية.

6ب. قلة المحببات Granulocytopenia (النمط II، ولكن أيضاً الأرجية الكاذبة) كثيراً ما تؤدي إلى ندرة المحببات agranulocytosis، وهي أرجية خطيرة قد تحدث مع أدوية كثيرة، ومثال ذلك، الكلوزابين clozapine، الكاربامازول carbamazepine، الكاربامازول carbimazole، الكلورامفينيكول، السلفوناميدات (وتتضمن المشتقات المدرة للبول والخافضة للسكر hypoglycaemia)، والكولشيسين colchicines، والذهب.

لا تزال قيمة أعداد الكريات البيض التحذيرية من أجل الأدوية التي تملك اختطاً خصوصياً غير مؤكدة¹². قد تتحرى التعدادات الأسبوعية عن قلة المحببات قبل الأعراضية presymptomatic اللاحقة عن الأدوية المضادة للدرق ولكن يمكن أن تكون المرحمة فحائية وتُعد وجهة النظر البديلة بالرصد مع الأدوية ذات الاحتطار الخصوصي فقط، مثل الكلوزابين clozapine. وأما المظهر السريري الرئيسي لندرة المحببات agranulocytosis فهو التهاب الحلق sore throat أو قرصات الفم ويسبب تحذير المرضى كي يُلغوا عن مثل هذه الأحداث حالاً وإيقاف تناول الدواء؛ ولكن ما ينبغي تحريمهم

يعمل الستيرويد الكظري على إنقاص النفوذية الوعائية وكثت الاستجابة الإضافية تجاه التفاعل الضدي المستضدي antigen-antibody reaction. ولا تكون المنفعة من الستيرويد الكظري عاجلة؛ قد لا تحصل قبل 30 دقيقة وتستغرق ساعات لإنجاز تأثيرها الأعظمي.

• يحدث نقص ضغط الدم في التأق الرعيم بسبب توسع الأوعية ونقصان أحجم الدوراني من خلال الأوعية الشعرية السريّة leaky. ويبغي تسريب 1-2 لتر من بديل بلازما سريعاً، ويُعد السائل الغرواسي colloid أكثر فعالية من البديل البلوري crystalloid في إعادة حجم الدم. وقد يكون الأكسجين والتهوية الاصطناعية ضروريين. وقد تعادل النصيحة في تدبير الصدمة التأقية من آن لآخر؛ راجع نصائح هيئة الإنعاش في المملكة المتحدة UK resuscitation Council على الموقع الإلكتروني (www.resus.org.uk) website من أجل المعلومات المعاصرة.

ينبغي أن يمتلك أي جناح في أي مستشفى أو أي مكان آخر توقع حدوث التأق فيه جميع الأدوية والمعدات الضرورية للتعامل معها في عتيدة واحدة، إذ يكون الوقت قصيراً على التفكير والحري من مكان لآخر عند الحاجة إليها (راجع أيضاً التفاعلات الأرجية الكاذبة Pseudoallergic reactions).

4أ. التفاعلات الرئوية Pulmonary reactions: الربو asthma (النمط I). قد يسبب الأسبرين وباقي الأدوية المضادة للالتهاب الستيرويدية حممة ربوية. ولا يُعدّ مؤكداً ما إذا كان هذا التفاعل تفاعلاً أرجياً أو أرجياً كاذباً أو خليطاً بينهما.

4ب. تتضمن الأنماط الأخرى للتفاعل الرئوي Other types of pulmonary reactions (النمط III). متلازمات مشابهة للعلاوى الرئوية الحادة والمزمنة، والتهاب الرئة، والتليف fibrosis وكثرة اليوزينيات eosinophilia.

5. متلازمة داء المصل The serum-sickness syndrome (النمط III). وتحدث بعد حوالي 1 - 3 أسابيع على إعطاء الدواء. والمعالجة بواسطة ستيرويد قشري، وكما ورد سابقاً بوجود الشرى urticaria.

¹¹ بينما يكون تحطيم الخلايا في المحيط يكون الإنتاج طبيعياً، ويكون نقل الدم عزم النفع أو تقريباً كذلك، حيث يجري تحطيم الخلايا المغولة، رغم أن حياة الخلية (الصفيحات، الكريات الحمر) حسي القصيرة منها قد تقلب التوازن على نحو مفيد في الطوارئ. يُعدّ النقل مفيداً عندما يكون بقي العظم مُكبّطاً، وتستمر الخلايا المغولة على نمو طبيعي.

¹² عموماً عكس حالة الدواء المسبب تثبيط بقي العظم كتأثير ديناميكي دوائي متعلق بالجرعة، عندما تكون أعداد الدم جزءاً من الرصد الروتيني الضروري للمعالجة، مثلاً، الأدوية السامة للخلايا cytotoxics.

الاعتلال الهيموغلوبيني haemoglobinopathies الجيني النادر. وتكون المعالجة بسحب الدواء، ويفيد الستيرويد الكظري للحالات الوخيمة إذا كانت الآلية مناعية. وقد نحتاج لنقل الدم.

7. الحمى Fever تُعدّ شائعة؛ الآلية هي إطلاق الإنترولوكين 1. interleukin بواسطة الكريات البيض إلى الدوران فيعمل على مستقبل في مركز تنظيم الحرارة الوطائي hypothalamic، مطلقاً البروستاغلاندين E1.

8. أمراض الكولاجين Collagen diseases (النمط II) والمتلازمات المشابهة لها مثل الذئبة الحمامية lupus erythematous المجموعية كثيراً ما يجري إحداثها بواسطة الأدوية، ومثال ذلك الهيدرالازين hydralazine والبروكايناميد procainamide، والأيزونيازيد isoniazid والسلفوناميدات. ويفيد الستيرويد الكظري.

9. التهاب الكبد ویرقان الركود الصفراوي Hepatitis and cholestatic jaundice كثيراً ما يكون أرجحاً (النمط II، أنظر الأدوية والكبد). وقد يفيد الستيرويد الكظري. 10. الاعتلال الكلوي Nephropathy يحدث بأشكاله المتباينة (الأنماط III.II) ويضر الأعضاء الأخرى، مثل التهاب عضلة القلب myocarditi. وقد يفيد الستيرويد الكظري.

تشخيص الأرجية للدوائية

DIAGNOSIS OF DRUG ALLERGY

لا يزال يعتمد على المعايير السريرية كثيراً، وعلى التاريخ السريري، ونمط التفاعل، والاستجابة تجاه السحب وإعادة الحريض المجموعي (عندما نتقن أن القيام بذلك مأمون).

يعد اختبار اللطخة patch الجلدية مفيداً جداً في تشخيص التهاب الجلد بالتماس contact dermatitis، ولكن لا يعول عليه لتشخيص الأرجيات الأخرى. وتساعد اختبارات وحز prick الجلد مع الأيدي المتخصصة لتشخيص التفاعلات الدوائية المعتمدة على الغلوبولين الماعي IgE، وعلى نحو ملحوظ بسبب البنسدين، أو السيفالوريبورينات، أو المرحيات العضلية muscle relaxants، أو الثيوبنتال thiopental، أو الستربتوكيناز، أو السيسبلاتين cisplatin، أو الأنسولين

بحيث لا يمثلون للمعالجة الأساسية. وتكتنف معالجة ندرة الحساسات كلاً من إيقاف تناول الدواء المسؤول وإعطاء دواء قاتل للحشرات مثل البنسلين، للوقاية من العدوى أو منعها.

6ج. فقر الدم اللاتنسجي Aplastic anemia (النمط II، ولكنه ليس أرجحاً دائماً). تتضمن العوامل السببية الكلورامفينيكول، والسلفوناميدات ومشتقاتها (المدرّة للبول، والمضادة للسكري)، والذهب، والبسيلامين pencillamine، والألوبورينول allopurinol، والفيلبامات felbamate، والفيتوإزينات وبعض مبيدات الحشرات insecticides كالديكوفان dicophane (DDT). يُعد تثبيط نبي العظم في حالة الكلورامفينيكول تأثيراً ديناميكياً دوائياً طبعياً (التفاعل من النمط A)، على الرغم من إمكانية كون فقر الدم اللاتنسجي تحسّاساً ذاتياً idiosyncrasy أيضاً أو أرجحية (التفاعل نمط B).

يحدث الموت بين حوالي 50% من الحالات، وأما المعالجة فهي مثل معالجة ندرة الحبيبات، مع نقل الدم الواضح.

6د. انحلال الدم Haemolysis بجميع أنواعه يجري تضمينه هنا للملاءمة. وثمة ثلاثة تصنيفات رئيسية هي:

- الأرجية (نمط II) تحدث مع الميثيل دوبا، والليفودوبا levodopa، والبسيلينات، والكينين، والكينيدين، والسلفاسالازين والأنتيمون العضوي organic antimony. وقد يكتنف تفاعل الدواء - البروتين - المستضد/الجسم المصاد، وتصادف الكريات الحمر في بعض من هذه الحالات، أي نشاهد هنا ظاهرة "المتفجج البريء" الحقيقية.
- الفعل الديناميكي الدوائي المتعلق بالجرعة على الخلايا الطبيعية، ومثال ذلك، الرصاص، والبزين benzene، والفيتيل هيدرازين، والكلورات chlorate (مزيل العشب الضار)، والكلوريد الميثيل (المبرد)، وبعض سموم الأفاعي snake venoms.

• التحساس الذاتي Idiosyncrasy (راجع علم الوراثة الدوائي).

وقد تؤثر ندرة انحلال الدم أيضاً مع الأدوية السابقة في

ولكن توليفها معه عديم الضرر؛ أو قد يجري رفع عتبة الخلايا تجاه الأضداد المثيرة. وكثيراً ما تكون الأرجية تجاه مكوّن من المستحضر غير الدواء الرئيسي ويُعدّ مجرد تبديل المستحضر كافياً. وكثيراً ما تُعدّ الشوائب impurities مسؤولة وتُقصّر البنسيلينات المُتَقاة purified وكذلك الأنسولينات من وقوع التفاعلات.

الوقاية من التفاعلات الأرجية

PREVENTION OF ALLERGIC REACTIONS

لا بدّ من الوقاية لأنّ هذه التفاعلات مرعبة وقد تكون قاتلة؛ تُوفّر الوقاية سبباً لأخذ تاريخ الدواء. وينبغي إخبار المرضى دائماً عند الاعتقاد بأنهم أرجيين تجاه الدواء.

عندما يدّعي المريض بأنه موزع تجاه دواء ما، فينبغي أن لا يعطى هذا الدواء بدون تحقيق حريص قد يتضمن الاختبار (كما ورد سابقاً)؛ ولقد أدى إهمال هذا إلى الموت.

عندما تتطلّع إلى الدواء البديل لتجنّب التفاعل الضائر فيجب أن لا نتقي الدواء من المجموعة الكيميائية نفسها، فقد يحدث هذا مع عدم الانتباه لأن الاسم المسجل الملكية لا يشير إلى طبيعة الدواء. وهذا سبب جيد آخر لاستعمال الأسماء غير المحددة الملكية (الجَنيسة) للأدوية في مساق العلاج.

التفاعلات الأرجية الكاذبة

PSEUDOLLERGIC REACTIONS

وهي التأثيرات التي تحاكي التفاعلات الأرجية ولكنها لا تملك قاعدة ماعية وهي معيّنة جينياً بطريقة جيدة. وتوحد بسبب إطلاق المواد الداخلية المنشأ endogenous، الفعالة بيولوجياً كالهستامين واللوكوترينات leukotrienes بواسطة الدواء. ومن المحتمل إكتناف نوع من الآليات المباشرة وغير المباشر، وتتضمن تفعيل التَمَمّة complement الذي يؤدي إلى تشكيل عديدات الببتيد النسي تؤثر على الخلايا البدينة mast cells، كما في التفاعلات المناعية. وقد تُنتج بعض الأدوية كلاً من التفاعلات الأرجية والأرجية الكاذبة.

تدعى التأثيرات الأرجية الكاذبة المحاكية لتفاعلات النمط I (ورد سابقاً) بالتحاكية anaphylactoid وتحدث مع الأسبرين

insulin أو اللاتكس latex. ويمكن أن تسبّب صدمة تأقية. وتحدث نتائج إيجابية كاذبة.

يُعدّ تطوير اختبارات تكهنية في الزجاج in-vitro، كاستعمال المصل أو الكريات البيض، مسألة هامة جداً، لا مجرد إزالة الخطر ولكن لتفادي حرمان المرضى من الدواء الذي قد يكون مفيداً. إن تحرّي الأضداد الغلوبولية المناعية IgE الدورانية النوعية الدوائية بواسطة اختبار المُمَتَز الأرجي الإشعاعي (radioallergosorbent test (RAST من أفضل ما جرى تطويره من أجل البنسيلينات والسكسينيل كولين succinyl choline.

إذا حدثت الأرجية الدوائية مرةً فليس بالضرورة أن تكون دائمة إذ يمتلك أقل من 50% من المرضى الذين لديهم تاريخاً عن الأرجية تجاه البنسيلين تفاعلاً أرجياً عندما يعطى لهم مرة ثانية.

إزالة التحسس DESENSITISATION

حالماً يصبح المرضى أرجيين تجاه دواء ما، فمن الأفضل أن لا يمستوه مره ثانية أبداً. يمكن مراعاة إزالة التحسس (في المستشفى) حيث يعاسي المريض من تفاعل متواسط بالغلوبيولين المناعي IgE تجاه البنسيلين ويتطلّب الدواء من أجل العدوى الخطيرة، ومثال ذلك، التهاب السحايا meningitis أو التهاب شعاف القلب endocarditis. ويمكن إزالة حساسية مثل هؤلاء الأشخاص بإعطاء مقادير صغيرة جداً من المؤرّج allergen وزيادتها تدريجياً (عادةً كل عدة ساعات) حتى يجري تحمل الجرعة الطبيعية. وقد نحتاج إلى تغطية بالستيرويد القشري corticosteroid وناهض المُسْتَقْبَلَة الأدرينية - البيتا β (يُنَبِّط كل منهما تخليق الوسيط وإطلاقه) وقد يضاف مضاد الهستامين على المُسْتَقْبَلَة - H_1 إذا حدث تفاعل ضائر. وينبغي أن تكون العناية الكاملة لمعالجة الصدمة التأقية في متناول اليد. ويمكن إجراء إزالة التحسس أيضاً لمضادات ميكروبية أخرى كالأدوية المضادة للسّل antituberculosis.

قد تكشف الآلية المستبطنة لإزالة التحسس إنتاج المريض لأضداد مُحصَّرة تنافس بنجاح من أجل المؤرّج allergen

pharmacovigilance مثل هذه التأثيرات؛ حالما تُدرَك، تتطلب رصداً في أثناء المعالجة الدوائية المزمنة، حيث قد يحمل حدوث هذه التفاعلات عواقب خطيرة على المريض (وعلى الطبيب غير المتيقظ، وعلى الطب الشرعي medicolegally). وتظهر وصفات مثل هذه التفاعلات (الأنماط C و D) مع معطيات الأدوية الوثيقة الصلة، فيسا يلي بعض الأمثلة:

العين Eye قد يحجم الساد السمي toxic cataract بسبب الكلوروكين chloroquin والأدوية المتعلقة به، والستيرويدات الكظرية (الموضعية والمجموعية)، والفينوثيازينات وعوامل الألكلة alkylating agents. وتحدث العتبات أو الظلال القرنية corneal opacities مع الفينوثيازينات والكلوروكين. وتحدث إصابة شَكْوِيَّة retinal injury مع الثيوريدازين thioridazine (ولاسيما، من مضادات الدهون anti-psychotics)، والكلوروكين والإندوميثاسين.

الجهاز العصبي Nervous system تحدث حالات خلل الحركة المتأخر tardive dyskinesias مع مضادات الدهون neuroleptics؛ والتهاب الأعصاب polyneuritis مع الميترونيدازول metronidazole؛ والتهاب العصب البصري optic neuritis مع الإيثامبوتول ethambutol.

الرئة Lung قد يسبب الأميدارون amiodarone تليماً رئوياً pulmonary fibrosis. وارتبط السلفاسالارين sulpha-salazine مع التهاب الأسناخ الرئوية المُتَيِّف fibrosing alveolitis.

الكلية Kidney قد تسبب أملاح الذهب اعتلالاً كلوياً nephropathy؛ راجع أيضاً اعتلال الكلية بلمسكنات Analgesic nephropathy.

الكبد Liver قد يسبب الميتوتريكسات methotrexate ضرر الكبد والتليف الكبدي hepatic fibrosis (راجع أيضاً الكحول).

التسرطن Carcinogenesis راجع أيضاً الاحتار قبل السريري. تُعدّ آليات التسرطن معقدة؛ ولا يُعدّ التكهّن من اختبارات الحيوان مؤكداً ويستند المزور السببي في الإنسان

وباقى مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (فعل غير مباشر كما ورد سابقاً) (أنظر التفاعلات الرئوية، الواردة سابقاً)؛ والتنمية/الموجهة القشرية corticotrophin (إطلاق مباشر للهيستامين)؛ والمنسجات أي المخدرات الوريدية i.v. anaesthetics وبعض الأدوية الأخرى المعطاة وريدياً i.v. (المورفين، التوبوكورارين tubocurarine، الذكستران، أوساط التباين المستعملة في التصوير الشعاعي) و(الكروموجلبيكات cromoglicate) الإنشافي. وعولجت حالات وخيمة على أنفا صدمة تأقية أرجية حقيقية (كما سبق) حيث لا تعد قابلة للتمييز عن بعضها.

تجري محاكاة تفاعلات النمط II من خلال انحلال الدم المُحرّض بالأدوية (بعض مضادات الملاريا، والسلفوناميدات وعوامل الأكسدة) والغذاء (القول العريض) عند المصابين بالشذوذات الموروثة في إربمات الكرية الحمراء أو الهيموغلوبين (راجع الفصل السابع).

وتجري محاكاة تفاعلات النمط III من خلال التروفوراثيون nitrofurantoin (التهاب الرئة pneumonitis) والبنسيلامين penicillamine (الاعتلال الكلوي nephro-pathy). وقد تنجم الدثة الحمامية lupus erythematosus بسبب الأدوية (البروكايناميد، الأيزونيازيد، الفنتوين phenytoin) وتعدّ أرجية كاذبة

تفاعلات ضائرة متنوعة

MISCELLANEOUS ADVERSE REACTIONS

إنّ التفاعلات العابرة تجاه الحقن الوريدية شائعة وواضحة وتسبب نقص ضغط الدم، والألم الكلوي، والحمى أو العصات rigors، ولاسيما عندما يكون الحقن سريعاً جداً.

تأثيرات الإطعام المطول: سمية العضو المزمنة

Effects of prolonged administration: chronic organ toxicity

تحدث معظم الأحداث الضائرة في الأيام أو الأسابيع التالية لإطعام الدواء، ولكن تنشأ بعض التفاعلات فقط بعد شهور أو سنوات على التعرض. وعموماً، تبين برامج التيقظ الدوائي

على مدى 3-5 سنوات وعادةً بعد انقطاع المعالجة بسنوات. وقد يرتفع وقوع السرطانات الثانوية second cancers عند المرضى المعالجين من أجل سرطان أولي primary cancer بمقدار 15 مرة عن المعدل الطبيعي. يزيد استعمال كبت المناعة بعض الحالات مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي rheumatoid arthritis وزرع الأعضاء organ transplants، من وقوع السرطانات أيضاً.

الآثار الضائرة على التوالد أو الإنجاب

Adverse effects on reproduction

بات اختبار الأدوية الجديدة على الحيوانات من أجل تأثيراتها على التوالد إلزامياً منذ كارثة الثاليدومايد thalidomide، على الرغم من ذلك لا يُعد استيفاء الموجودات مؤكداً على الشئ (راجع الاختبار ما قبل السريري). ولقد دُرِس النقل المشيمي للأدوية من الأم إلى الجنين fetus في الفصل السابع.

قد يؤثر الدواء على المضغة embryo والجنين fetus: مباشرةً: (الثاليدومايد، الأدوية السامة للخلية cytotoxic drugs، الأدوية المضادة للدرق antithyroid drugs، المشابهات الراجينية العطرية aromatic retinoids مثل أيزو تريتينوين isotretinoin): يُعد أي دواء يؤثر على انقسام الخلية، أو على الإنزيمات أو على تخليق البروتين أو على تخليق الدنا DNA ماسحاً teratogen، مثل المضادات الميكروبية الكثيرة.

على نحو غير مباشر indirectly:

- على الرحم (تُنقِص مضيقات الأوعية vaso constrictors التروية الدموية وتسبب نقص الأكسجين الجنيني، ويُسبب الميزوبروستول misoprostol تقلصاً رحيماً مؤدياً إلى الإجهاض abortion).
- على التوازن الهرموني للأم.

الحمل المبكر Early pregnancy يمكن أن يسبب التعرض لمضادات الاستقلاب antimetabolites، أو الميوروبوستون أو

أخيراً إلى الدراسات الوبائية epidemiological. أما الآليات الرئيسية فهي:

- تَبْكَدُ الدَّنا Alteration DNA (السمية الجينية genotoxicity، والتطفرية mutagenicity). تعمل معظم الكيمياء أو مستقبلاتها عبر إحداث الطفرات mutations، وتفعيل الجينات الورمية oncogenes؛ تتضمن هذه المواد المستخدمة كأدوية الغريزوفولفين griseofulvin والأدوية السامة للخلايا المؤلفة alkylating cytotoxics.

تُعَدُّ حالات ابيضاض الدم leukaemias والأورام اللمفية lymphomas من الخبايا malignancies الأشيع.

- كبت المناعة Immunosuppression. إنَّ للجهاز المناعي دوراً في كبت السرطانات (الرصد المناعي immune surveillance). وينشأ بحال عريض من السرطانات لدى المرضى المكموتسي المناعة كما يحصل بعد زرع العضو organ transplantation والمعالجة الكيميائية للسرطان cancer chemotherapy.

- هرمونية Hormonal. يخضع الاستعمال الطويل الأمد لإحاضة الإستروجين oestrogen replacement سرطان بطانة الرحم endometrial cancer لدى النساء بعد سن الإياس postmenopausal.

قد تكبت موانع الحمل الفموية المؤلفة من الاستروجين والبروجيسترون السرطانات أو تغيرها (راجع الفصل 37). أحدث ثنائي إينيل ستيلبيسترون diethylstilbestrol الغُدَّاد المهلي vaginal adenosis والسرطان عند نسل أمهات تناولن هذا الدواء أثناء الحمل على أمل الوقاية من الإجهاض التلقائي miscarriage. لقد استعمل لهذه الغاية لعقود خلعت بعد إدخاله في الأربعينات 1940s، على خلفية نظرية بحتة. ولم تنفذ التجارب العلاجية ذات الشواهد ولا يوجد بينة مصدوقة عن النجاعة العلاجية. ولقد طُوِّرت الأجنة الذكور شذوذاً تناسلية غير خبيثة.

تتطلب السرطنة بسبب الأدوية أن يكون التعرض مطوَّلاً¹³، أي، لشهور أو لسنوات؛ وكثيراً ما تتطور السرطانات

معروفة، ومثال ذلك، مركبات النيتروزامين nitrosamines.

¹³ إنَّ سرطانات carcinogens المعالجة كجرعة مفردة عند الحيوانات،

قلوانيات الإرعوت ergot alkaloids أو الستيلبوسترول stilbesterol في أثناء الأسبوع الأول بعد الإخصاب fertilisation إجهاضاً قد لا يمكن تمييزه. وتُعدّ فترة تحلّق الأعضاء organogenesis أكثر الفترات تعرضاً للشذوذات التشريحية الرئيسية وتحدث في خلال الأسابيع 2 - 8 من الحياة داخل الرحم (4 - 10 أسابيع بعد اليوم الأول من الحيض الأخير). وتُعدّ الشذوذات أقلّ دراماتيكية تشريحياً بعد تشكيل الأعضاء. وهكذا تُعدّ فعالية الماسخ (teratogen) (teratogenic) مسخ أكثر تحريماً مباشرة بعد الانغراس implantation بجرعات قد لا تُضرّ بالأم وفي زمن قد لا تُعرف فيه أنها حامل.

تتضمّن الأدوية المعروفة كماسحة الأدوية السامة للحلية cytotoxics، الوارفارين، والكحول، والليثيوم، والميتوتريكسات، والفنتوين phenytoin، والفالبروات valproate، ومثبطات الإنزيم المحولة للأنجيوتنسين ACE inhibitors والأيزوتريتيويين isotretinoin. ويمكن للتدخل الانتقائي أن يُنتج شذوذات تشريحية مميزة، وكان عيب تقمّ الأطراف phocomelia (الطرف الشبيه الزعنفة flipper-like) أحد العوامل التي سارعت في إدراك الثاليدوميد thalido-mide. (راجع الفصل 5 في ما يتعلّق بالثاليدوميد).

وقعت أدوية لا تُعدّ ولا تخصّ موضع الشك. وتتضمّن الأدوية التي وُجدت السيئة على مأمونيتها في ما بعد، الديازيبام diazepam، ومانعات الحمل الفموية، ومبيدات النطاف spermicides والساليسيلات salicylates. ومن الطبيعي أن يكون هذا الموضوع أحد الأمور الانفعالية الشديدة من منظور الآباء والأمهات. ولا تُعدّ القائمة المحدّدة للأدوية غير المأمونة قائمةً عملية. إذ يعتمد العديد منها على الجرعة المتناوِلة والمرحلة من الحمل. يجب أن يُتبع هذا الموضوع في البشرة المعاصرة.

الحمل المتأخر Late pregnancy لن تسبب الأدوية عيوباً تشريحية فادحة كالتي يمكن أن تحدث عند إعطائها في الحمل المبكر، لأن الأعضاء الهامة قد تشكلت مسبقاً. يمكن أن يسبب إعطاء الهرمونات، أو الأندروجينات أو البروجسترونات

تذكيراً masculinisation جنينياً؛ يمكن أن يسبب اليوديد iodide والأدوية المضادة للدرق antithyroid بالجرعات العالية ذرقاً جنينياً fetal goiter كما يسببه الليثيوم؛ يمكن أن تتداخل التراسيكلينات مع تطوّر الأسنان والعظام، ويجري ربط مثبطات الإنزيمات المحولة للإنجيوتنسين مع حثل التكوّن dysgenesis النسيجي الكلوي وعيب تعظم الجمجمة skull ossification. يعيق تدخين التبغ النمو الجنيني، لا يسبب شذوذات تشريحية عند الإنسان بقدر ما يُعرف حتى الآن.

قد تؤجّل مثبطات سينثا البروستاغلاندين prostaglandin synthase (الأسبرين، الإندوميثاسين) بدء الولادة، وتسبب إغلاق القناة الشريانية ductus arteriosus عند الجنين، والتي تعتمد سالكيتها patency على البروستاغلاندينات. وقد تحدث الأرجية الدوائية لدى الأم وعند الجنين أيضاً، ويمكن تحسيس الجنين بدون أي تأثير على الأم، مثل قلة الصفائح thrombocytopenia عند الوليد من المدرات البولية الثيازيدية. ولقد حاز اقتراح أن يكون سبب الساد الخلقي congenital cataract (بسبب تمسيح denaturation بروتين العدسة lens) هو الأدوية، على بعض الدعم عند الإنسان. يجري تركيز الكلوروكين والكلوروبرومازين في عين الجنين. ومن الحكمة تجنبهما أثناء الحمل ما أمكن لأن كليهما قد يسبب اعتلال الشبكية retinopathy.

مضادات التحش أثناء الحمل: راجع الفصل 28. يمكن أن تسبب الأدوية المعطاة للأم قبيل الولادة تأثيرات ما بعد الولادة postnatal: قد تستلم مُحمّلات الجهاز العصبي المركزي CNS depressants في المولود وتؤثر عليه أياماً بعد الولادة؛ يمكن أن تسبب مضيقات الأوعية ضائقة جنينية يانقص التروية الدموية للرحم؛ قد تُخلّ محصرات المُستقبلة الأدرينية البيتا β باستجابة الجنين تجاه نقص الأكسج hypoxia؛ تُزيح السلفوناميدات البيلروين من بروتين البلازما (اختطار اليرقان النووي kernicterus)؛ يمكن أن تسبب مضادات التحش نزفاً haemorrhage.

وقد يُظهر الأطفال المولودين لأمهات معتمدات على الأفيونات متلازمة السحب الفيريالي physical withdrawal

الفرصية صحيحة، فإن دراسة 20000 امرأة حامل تناولن الدواء و20000 لم تتناولوه، قد لا تعطي حائتين من الشذوذ للأولى وحالة للثانية. ولن يُفاجئ الإحصائي statistician بإدراك عدم وجود اعتداد إحصائي، وقد يحتاج عشرة أمثال من النساء الحوامل (نصف مئتين تقريباً) لإعطاء نتيجة معدة إحصائياً. وسيكشف هذا دراسة مشددة متعددة المراكز ويجب أن يشارك فيها مئات الأطباء والمستشفيات. ومن ثم عمل المشاركون إلى تكييف البروتوكول ليلائم زبائنهم السريريين ويصعب في النهاية تقييم مصدوقية المعطيات.

يمكن استعمال الأساس الجغرافي المحدود، مع التجارب الجارية منذ سنين كثيرة كبديل. وقد تبدلت أشياء أخرى في البيئة أثناء هذه الفترة، وهكذا، ومرة ثانية، لن تال النتائج تقنياً. كان يُفترض وجود شيء ماسخ على نحو شحيح في اللبن milk، ولا تُعد هذه الفرضية مسساعةً على نحو علمي.

يجب أن يرتب أفكارنا في الممارسة حول الأدوية التي يمكن إعطاؤها للمرأة الحامل على نحو معقول. أنبدأ من موضع الإتمام المعترض أو من الرأفة المفترضة؟ عندما نختار الأول فلا يمكننا إعطاء أي أدوية للمرأة الحامل لأنه لا يمكننا أبداً برهان حلوها تماماً من التأثير الماسخ لدا يبدو أنه يجب البدء من موضع الرأفة المفترضة ومن ثم نتخذ جميع الخطوات المسكة لإيجاد أن العرضية صحيحة.

وأخيراً، يجب أن نضع المسألة وفقاً لأهميتها بمراعاة النسبة المفعلة/الاحتطار. ولا يمكن مراعاة مشكلة الوصف أثناء الحمل من وجهة نظر وحيدة الجانب فقط من المعادلة. يجري تصميم الأدوية على نحو أولي كي تعمل جيداً، وعندما تكون المراهي الحامل عليه فإن أفضل المصالح بالنسبة لطفلها ولها أن تتحسن سريعاً قدر الإمكان وعادة ما يعني ذلك. تناول أدويتها. يمكن أن نتجادل حول ضرورة إعطاء الأدوية لمع القوي، ولكن لا يوجد جدال حول الحاجة إلى معالجة امرأة مصابة بالتهاب السحايا meningitis، أو إتان الدم septicaemia أو المرض المنقول جنسياً venereal.

وما يجب أن نحاول تصديده هو الدائرة بوساطة وسائل الإعلام media أو الوصف بوساطة النعميين.

يؤدي الدُعر العام من الدواء المُحترَّب جيداً إلى استعمال أوسع للبديل الأقل تجربة. ولا يريد أن نواجهه بسبب ممارستنا نوعاً من الطب الدفاعي defensive المُصمَّم على نحو رئيسي لتجنب المفاضلة¹⁴ litigation.

الأدوية المعطاة أثناء الولادة Drugs given during labour

يمكن لأي دواء يقوم بتثبيط التنفس عند الأم أن يسبب هوداً تنفسياً لدى الوليد newborn؛ تُعد المسكنات الأفيونية ذات سمعة سيئة في هذا السياق، ولكن ثمة صعوبة أيضاً مع جميع المهدئات sedatives والمبشجات أي المحدرات العامة؛ وقد تسبب أيضاً ضائقة حسيية بإنقاص الجريان الدموي الرحمي، وإطالة الولادة بتثبيط عضلة الرحم.

قد يسبب الديازيبام (والمخمدات الأخرى) بالجرعات العالية نقص التوتر hypotonia لدى الطفل وربما تتداخل مع الإرضاع suckling. وتبقى احتمالية التأثيرات السلوكية المتأخرة بسبب التطور المُختَلّ للجهاز العصبي المركزي بسبب الأدوية النفسية psychotropic المستخدمة أثناء الحمل؛ وقد ظهرت مثل هذه التأثيرات عند الحيوانات، وتتضمن قابليتها المُختَلّة في تعلّم طريقها ضمن المناهات mazes.

كشف الماسخات Detection of teratogens تُعد

الشذوذات التشريحية الأسهل في الكشف. ويمكن أن تحدث تأثيرات غير تشريحية (وظيفية) أيضاً، إن استعمال مصطلح الإمساخ teratogenesis ها غير ملائم (راجع التعريف السابق). وتتضمن الماسحات التأثيرات على الكيمياء الحيوية للدماغ التي قد تمتلك عقابيل سلوكية لاحقاً.

ثمة حللية عموية أساسية لوقوع العيب الولادي في المجتمع (حتى 2%)، لهذا يُحَاج كُشف الماسخ المنخفض الدرجة الذي يزيد الوقوع incidence في أحد الشذوذات الأشيع، مهمة صعبة جداً. وربما تُعد معظم التأثيرات الماسخة متعددة العوامل أيضاً. ويصعب الإدراك حقاً في هذه المنطقة المشحونة بالمناصر، على العموم ولا سيما والدي الطفل المصاب.

يحتاج مفهوم الأدوية المأمونة على نحو مطلق للدحض. إذ لا يمكن البتة إظهار أن دواء ما (أو أي شيء آخر) لا يمتلك فعالية ماسخة عموماً في الحياة الحقيقة، وكذلك الحال في تقدير عدم وجود عامل مساهم في أي شخص وضمن أي ظروف. ولا يمكن اختيار هذا المفهوم ولا برهانه.

دعنا نفترض على سبيل المثال أن عاملاً ما يُضاعف وقوع حالة ذات وقوع طبيعي في 1 من 10000 ولادة. فإذا كانت

¹⁴ بالإذن من Smithells RW 1983 In. Hawkins DF (ed) Drug

الوظيفة التوالدية الذكرية

MALE REPRODUCTIVE FUNCTION

قد تحدث العنانة impotence مع الأدوية المؤثرة على الوظيفة الودية المستقلة autonomic sympathetic function كـ بعض مضادات فرط ضغط الدم.

يُنقص الإنطاف spermatogenesis باستعمال عدد من الأدوية التي تتضمن السلفاسالازين sulfasalazine والديسالازين mesalazine (القابل للعكس reversible)، والأدوية المضادة للسرطان السامة للحية cytotoxic (القابلة لعكس والمتعددة العكس irreversible) والتتروغورانتوين nitrofurantoin. ثمة انحدار شامل في تركيز النطاف لسبب ينشأ على ما يبدو، ومثال ذلك، الكيماويات التي تمتلك فعالية إستروجينية.

ولا تزال العيوب الولادية بسبب النطاف الشاذة غير مؤكدة.

المنافشة العامة GENERAL DISCUSSION

عادةً ما تكون التأثيرات السامة على البشر غير المُتَکَهَّنة قابلةً للعكس، ولكنه يجب على أكثر المُتَحَمِّسين المتفائلين بالأدوية ألا يفروا من اعتقاد أن الوصفات المكتوبة بخط يدهم تُنتج أطفالاً مُشوَّهين أحياء.

تُعَدُّ الملصقات السريرية الآن مفتوحةً على الارتياح الختمي، وأي قائمة من الأدوية المريبة مصورها الإهمال والصياغ السريع جداً. ولذا يجب متابعة هذا الموضوع في المطبوعات السورية ومعلومات المُصنِّعين المعاصرة.

يملك الإشراف الطبي واجباً صعباً في الإحجام عن جميع الوصفات غير الأساسية للأدوية، ولتقلُّ ذات الاستعمال المنتشر منذ أقل من 10 - 15 عاماً، لجميع النساء القادرات على التوالد. ولا يكفي الاحتراس بمجرد سؤال المرأة عن الحمل أو عن إمكانية أن تكون حاملاً، ولا بد من مراعاة احتمالية أن تصبح المرأة حاملاً أثناء تناول الدواء ما لم تكن كذلك حين وصف الدواء.

ولا بد بصورة خاصة من تقييد العلاج الدوائي لِعَرَض عثيان الصباح في الحمل إلى الحد الأدنى، لأنه يحدث أثناء زمن يُعَدُّ فيه الجنين سريع التأثر؛ ولكن القيء الوخيم مع تبدلاته الكيميائية الحيوية المرافقة قد بُضِرَ هو نفسه بالجين.

وهكذا، وقبل إدانة الدواء كسبب للضرر الجنيني، لا بد من مراعاة ما إذا كان المرض الذي أعطي الدواء من أجله مسؤولاً أو أن مَرَضاً آخر داغلاً intercurrent كان مسؤولاً. ولما كان اعتبار الدواء على البشر هو الطريق الوحيد للتأكد من أنه يسبب ضرراً جينياً عند البشر، فينبغي على الأطباء بالضرورة (أ) الاشتباه بالشذوذ المُحَرَّض بالدواء عند حدوثه و(ب) التبليغ عنه إلى منظمة مركزية (كلجنة المملكة المتحدة لأمنية الأدوية UK Committee on Safety of Medicines) أو في السجل الوطني لجميع العيوب الولادية (ينبغي حفظ مثل هذا السجل على نحو نموذجي مع التاريخ الدوائي الكامل للأم منذ ما قبل الحمل). ولسوء الحظ، لا تُعَدُّ هذه المتطلبات مُرضيةً بسهولة. وتُعَدُّ الشذوذات الحلقية الصغرى شائعة في غياب المعالجة الدوائية وقد يُعَدُّ بعضها غير قابلاً لتشكُّه كالدكاء الناقص أو قابلية التعلم المقوصة. إضافة إلى أنه بقدر ما يكون إدخال الدواء الجديد على نحو أكثر تحديراً، تأتي الصعوبة الأشد في تحريره بواسطة الطرق الوبائية، والقدرة على إحداث الشذوذ الجنيني. ويحصل هذا ولاسيما عندما يكون الشذوذ الناتج شائعاً بوضوح سابقاً، ويتسبب الضعف البشري أيضاً في أن يكون أي نظام تبليغ مستند إلى التعاون الطوعي أقل من الكامل.

توجد إمكانية للشذوذات الجينية الناتجة عن الأدوية المأخوذة من قبل الأب ولكن يجب البدء باستقصائها فحسب.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Edwards I R, Aronson J K 2000 Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 356: 1255-1259
- Ewan P W 1998 Anaphylaxis. *British Medical Journal* 316: 1442-1445
- Gruchalla R S 2000 Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 356: 1505-1511

- (lists drugs that are safe and unsafe to use in pregnancy)
- Meyer U A 2000 Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 356: 1667–1671
- Pirmohammed M et al 2000 Adverse drug reactions. *British Medical Journal* 316: 1295–1298
- Scott J L et al 1965 A controlled double-blind study of the haematologic toxicity of chloramphenicol. *New England Journal of Medicine* 272: 1137
- Vervollet D, Durham S 1998 ABC of allergies: adverse reactions to drugs. *British Medical Journal* 316: 1511–1514
- Herbst A L 1984 Diethylstilboestrol exposure—1984 [effects of exposure during pregnancy on mother and daughters]. *New England Journal of Medicine* 311: 1433–1435
- Kaufman D W, Shapiro S 2000 Epidemiological assessment of drug-induced disease. *Lancet* 356: 1339–1343
- Knowles S R, Uetrecht J, Shear N H 2000 Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 356: 1587–1591
- Koren D, Pastuszak A, Ito S 1998 Drugs in pregnancy. *New England Journal of Medicine* 338: 1128–1137

التسمم، الجرعة المفرطة، الدرياقات

Poisoning, overdose, antidotes

England وويلز Wales (تعداد السكان 51 مليون). ويجري تناول دوائين على الأقل في أكثر من 30% من النوبات episodes، ولا يتضمن ذلك الكحول الذي يُؤخذ أيضاً في أكثر من 50% من الحالات؛ يتزايد الآن استخدام الأدوية المنومة hypnotic والمهدئة sedative، والأدوية النفسية التأثير psychotropic. ولا تُعدّ النوب episodes المتكررة نادرة¹. تُستعمل الأدوية الموصوفة في أكثر من 75% من النوب episodes ولكن يميل الفتيان ما بين 13 - 19 عاماً teenagers إلى استعمال المسكنات غير الموصوفة المتاحة بالبيع المباشر، ومثال ذلك، الباراسيتامول، ولابد أن نضع في ذهننا سمّيته الخطيرة الممكة. يُعدّ معدل الوفيات بسبب التسمم الذاتي منخفضاً جداً (أقل من 1% من قبولات المستشفى الحادة)، ولكن، لا تزال الانتحارات "الكاملة" بالتسمم حوالي 3500 سنوياً في إنكلترا وويلز.

غالباً ما يحدث التسمم الذاتي العارض المسبب للقبول في المستشفى بين الأطفال دون 5 سنوات، وغالباً مع أدوية متروكة بمناولهم أو كيميائيات منزلية، ومثال ذلك، المبيضات bleach، والمطّفات detergents.

¹ المثال المتطّرف: هو شاب أدخل إلى المستشفى على مدى فترة 6 سنوات على إثر 82 نوبة episode من التسمم الذاتي self-poisoning، إذ استعمل الباراسيتامول في 31 مهلاً كان قبلها مضطرباً، ذا تشقة حريّة unhappy وكان قد طُرد من الأسطول الملكي ومن الجيش البريطاني. Prescott LF et al 1978 British Medical Journal 2: 1399

الملخص

- للتسمم الذاتي المتعمّد والعارض.
- مبادئ المعالجة.
- المعائل النوعية للسم.
- للتدابير العامة.
- التسممات النوعية: السيفيد، الميتانول، الإيثيلين غليكول، الهيدروكربونات، المذيبات الطيارة volatile solvents، المعادن الثقيلة، مبيدات الأعشاب herbicides، مبيدات الهوام pesticides، المواد البيولوجية (يجري التعامل مع الجرعة المفرطة من الأدوية الطبية تحت عناوين العوامل الإفرادية لكل منها).
- العوامل المسببة للعجز incapacitating agents: الأدوية المستخدمة للتعذيب torture.

التسمم الذاتي Self-poisoning

التسمم الذاتي المتعمّد Deliberate self-poisoning تعزى زيادة وقوع incidence الضرر الذاتي المتعمّد إلى الانتشار العشوائي الجديد، "للواء ووصف الدواء" ويفتقد أغلب الأشخاص الذين يقدمون على ذلك إلى القصد الانتحاري الخطير ولهذا يُمتحون مصطلح الانتحارات التظاهريّة parasuicides. ويُعدّ التسمم الوسيطة المختارة لدى أكثر من 90% من الحالات في المملكة المتحدة UK، وغالباً بواسطة الأدوية المأخوذة بجرعة مفرطة overdose، وتُقدّر هذه بحوالي 70000 قبول في المستشفيات سنوياً في إنكلترا

الايثانول trichloroethanol، والفينوباربيتون، عندما توجد حاجة لقرار عن قلوثة البول، أو الديال الدموي haemodialysis أو التسريب الدموي haemoperfusion. قد توفر الاستحابة للدرياق الوعي تشخيصاً، ومثال ذلك، توسع الحدقتين المتقبضتين وزيادة المعدل التنفسي إثر التسريب الوريدي للنالكسون naloxone (التسمم الأفيوني opioid)، أو اليقظة arousal من فقدان الوعي استحابة لفلومازينيل flumazenil الوريدي i.v. (بالتسمم بالبنزوديازيبين benzodiazepine).

الوقاية من الامتصاص الإضافي للسم

PREVENTION OF FURTHER ABSORPTION OF THE POISON

من البيئة From the environment

ينبغي نقل المريض من البيئة السامة ونزع ملابسه الملوثة وتنظيف جلده عندما يكون السم قد استنشق أو امتص من خلال الجلد.

من المعى From the gut

المُتَمَزِّات الفموية Oral adsorbents. يُنْقَصُ الفحم المُنَشَّط Activated charcoal (Carbomix Medicoal) امتصاص الدواء وهو أفضل من شراب عرق الذهب ipecacuanha أو غسل المعدة gastric lavage، وهو الأسهل إعطاء وله آثار صائرة قليلة جداً. ويتكوّن من مسحوق أسود ناعم جداً مُحَضَّر من مادة نباتية، ومثال ذلك، تُسَخَّب الخشب wood pulp، وقشرة جوز الهند coconut shell، ويجري "تنشيطه" بوساطة غاز مؤكسِد بدرجة حرارة مرتفعة ليُخَلَق شبكة من الثقوب الدقيقة (10 - 20 نانومتر) ممّا يعطيه مساحة سطحية واسعة جداً نسبة للوزن (1000 مر مربع/غرام). فيرتبط هذا مع ضرب واسع من المركبات في المعى ولذا يربل فعاليتها. وهكذا من الأسهل وضع قائمة بالاستثناءات، أي بالمواد التي لا تُعَمَز بالفحم وهي: الحديد، والليثيوم، والسيانيد cyanide، والحموض والقلويات alkalis القوية، والمذيبات العضوية والعوامل الأكالة corrosive agents.

يأتي الفحم المُنَشَّط في الواقع كأقرب ما يهي بالفكرة

مبادئ المعالجة Principles of treatment

تعتمد المعالجة الناجحة للتسمم الحاد على التوليف بين السرعة والإحساس العام، وكذلك على طبيعة السم poison، والمقدار المأخوذ والزمن المنقضي على أخذه. ويتطلّب أغلب هؤلاء المقبولين في المستشفى المراقبة والتدابير الداعمة الطبية والتعريضية أثناء استقلالهم وإطراحهم للسم. ويتطلب بعضهم درياقاً antidote نوعياً أو إجراءً نوعياً لزيادة الإطراح. ونحتاج إلى مرافق العناية المكثفة للقليل منهم فقط. تُوفّر مراكز خدمة المعلومات الوطنية للسموم National Poisons Information Service في المملكة المتحدة UK المعلومات والنصيحة عبر الهاتف ليلاً ونهاراً²

التدابير النوعية للسم

Poison-specific measures

استعراف السم (السموم)

IDENTIFICATION OF THE POISON (S)

تتكوّن أجراء المعلومات الرئيسية من:

- التعرف على المادة (المواد) المأخوذة.
- الجرعة (الجرعات).
- الوقت المنقضي على التسمم. ربما يكون البالغون على وعي كاف لإعطاء بعض الإيضاح عن السم أو قد يشيروا له في ملاحظة الانتحار، وقد توجد بيّنة ظرفية أخرى. تتاح "الاستقصاءات" الكيميائية الحيوية السريعة (1 - 2 ساعة) للبللارما أو البول ولكن من الأفضل ادخارها من أجل المصابين بالاعتلالات الوحيدة أو غير الواعين الذين لا يعرف سبب سباتهم coma. لابد من تحليل البلازما من أجل المواد النوعية في الحالات المشكوك بها بالتسمم بالباراسيتامول أو الحديد، لتوضيح من هم المرضى الذين ينبغي أن يتناولون الدرياقات antidotes وهذا مطلوب أيضاً للساليسيلات salicylate، والليثيوم وبعض الأدوية المهدئة sedative، ومثال ذلك، مشتقات ثلاثي كلور

² توجد أرقام الهاتف في كتيّب الوصفات الوطني البريطاني (BNF).

الغامضة عن التطلع الغابر في القَدَم إلى "درياق شامل³ universal antidote". وينبغي إعطاؤه بأسرع ما يمكن بعد ابتلاع مقدار سام من السم القوي، في حين لا يزال مقدار هام غير مختص (أي في خلال 1 ساعة نموذجياً). ويحتاج الفحم المنشط بمقدار 5 - 10 أضعاف السم وزناً لوزن كي يكون أكثر فعالية؛ أما الجرعة البدئية initial dose الاعتيادية عند البالغ فهي 50 - 100 غرام. وينبغي إعطاء الفحم من خلال أنبوب أنفي معدي إذا كان المريض مصاباً بالقيء. ويسرّع الفحم المنشط أيضاً إزالة elimination السم الذي جرى امتصاصه.

يبدو الفحم المنشط مأموناً نسبياً على الرغم من أنه غير مُستَساغ، ولكن قد يحدث انسداد أمعاء ميكانيكي مع الاستعمال المتكرر. ويمكن لارتشاف الفحم في الرئتين أن يسبب نقص التأكسج hypoxia بسبب الانسداد والتحويل الشرياني arteriovenous shunting. يَمْتَرُ الفحم عرق الذهب ipecacuanha ولذا تزال فعاليته، ولكن يمكن استخدامه بعد القيء emesis المفيد عندما تُصَنَّف هذه الطريقة بأنها ضرورية؛ يجري أيضاً امتزاز الميثيونين methionine المستخدَم فموياً من أجل التسمم بالباراسيتامول.

وتتمتلك الممتزات adsorbents الأخرى استعمالاً نوعية. تربط ترابية فوَر Fuller's earth والبننتونيت bentonite (وكلاهما أشكال طبيعية لسيليكات الألمنيوم) بمبيدات الأعشاب herbicides، والباراكوات paraquat (الفحم المنشط هو الأفضل) والذي كوات idiquate، ويَمْتَرُ الكوليستيرامين cholestyramine والكوليستيپول colestipol الوارفارين.

غسل المعدة Gastric lavage يجاب المحاطر كما يجاب

للمنافع؛ هو الوسيلة الأفضل للبالغ المقبول في المستشفى الذي يُعتقد أنه تناول مقدراً من السم مهدداً للحياة في خلال ساعة واحدة (أو أكثر في حالة الأدوية التي توحد الإفراغ المعدي، ومثال ذلك، الأسبرين، ومضادات الاكتئاب الثلاثة الحلقات، ومُحاكيات الودي، والثيوفيلين، والأفيونات). قد يكون غسل المعدة إجراءً مُضراً لدى أي مريض فَقَدَ الوعي ويُعتقد أنه ابتلع سُمّاً ووَفَّرَ له حماية للطرق الهوائية بواسطة مُكَثَّف لتثبيت الرغامى cuffed endotracheal tube. وعلى النقيض من ذلك قد يشطف الغسل المعدي المادة المبتلعة إلى الأمعاء الدقيقة، ويُحَسِّن امتصاصها. ويُعَدُّ تَرْك الفحم المنشط في المعدة بعد الغسل ملائماً لإنقاص الاختطار. ومع ذلك، يجب إختصاص الموصى الذين ابتلعوا مضادات الاكتئاب الثلاثة الحلقات أو الأدوية المُخَمَّدة مركزياً، للرصد المستمر بعد الغسل.

يأتي إمرار أنبوب معدي في المقام الثاني من الإجراءات الإنعاشية الطارئة، بعد ترسيخ تنفس مضبوط أو إخماد الاختلاجات. إذ لا يمكن اكتساب أي شيء من رشف معدة لجثة هامة.

القيء Emesis استُخدِمَ للأطفال وأيضاً للبالغين الذين يرفضون الفحم المنشط أو غسل المعدة، أو عندما لا يكون السم مُمْتَرّاً بواسطة الفحم المنشط. لقد تَمَّ التخلي عن الاستخدام الروتينسي للقيء في أقسام الطوارئ إذ لا توجد بيّنة سريرية تجريبية على أن هذا الإجراء يُحَسِّن نتائج الموصى التسممين، ويُخَرِّض القيء فقط عند الموصى الواعين تماماً، بواسطة المزيج المقيء لعرق الذهب ipecacuanha 10 مل للأطفال 6 - 18 شهراً، و15 مل للأطفال الأكبر عمراً و30 مل للبالغ (كتب الرصفاء، الرطب، البروطا، بي (BNF)، أي يمكن تناول المستحضر نفسه لجميع الأعمار ولكن بجرعة مخففة، مشوعاً بكأس مملوء بالماء (250 مل). يُعَدُّ الإيميتين emetine مكوّناً فعالاً لعرق الذهب؛ ويمكنه أن يسبب القيء vomiting لمدة طويلة، وإسهالاً ونعاساً drowsiness مما قد يُعَدُّ إلتباساً وتخليطاً مع تأثيرات السم المبتلع. وقد ينشأ التهاب رئة شَفْطِي aspiration pneumonia بعد إعطاء عرق الذهب

³ لم يكن يعتقد في قرون خَلَّتْ بإمكانية وجود درياق antidote مفرد لجميع السموم محسب، بل كان موجوداً فعلياً. وهو درياق أندروماخوس Theriaca Andromachus، المستحضر المكوّن من 72 (رقم سحري) مُكوّن، بينها ماله أهمية خصوصية مرتبطة بلحم الحية snake (الأفعى viper). وقد اخترع هذا الدرياق أندروماخوس الذي كان ابنه طبيباً للإمبراطور الروماني نرون Nero (AD37-68).

حتى عند المرضى الواعين تماماً.

يمنع استعمال تحريض القيء أو غسل المعدة للسموم الأكلية corrosive بسبب وجود اختطار انثقاب المعى، وكذلك لمشتقات النفط، لوجود خطر إحداث ذات رئة (التهاب رئة) كيميائية استنشاقية يفوق أهمية غسل المادة من المعدة.

• التبادل مع السم.

• إغاضة المادة الأساسية/الضرورية

• الارتباط مع السم (متضمناً الخلب chelation).

يوضح (جدول 1.9) هذه الآليات مع الدرياقات ذات القيمة العلاجية.

العوامل الخالبة CHELATING AGENTS

تستعمل العوامل الخالبة من أجل التسمم بالمعادن الثقيلة. إذ إنها تُضَمِّن أيونات المعدن في بنية حلقة داخلية في الجزيء العائد لها (من الإغريقية: *chele*، المخلَب) بوساطة وسيلة من المجموعات البنوية المسماة لجائن *ligands* (من اللاتينية: *ligare*، يرتبط)؛ تُشكِّل العوامل الفعالة معقدات خاملة بيولوجياً وثابتة تُطْرَح في البول.

الديمركابروول (British Anti-Lewisite, Dimercaprol)

(BAL). يُعد الزرنيخ arsenic والأيونات المعدنية الأخرى سامة في التركيز المنخفض لأنها ترتبط مع مجموعات سيلفهدريل SH الإنزيمات الأساسية، وهكذا تُزيل فعاليتها. يُوفِّر الديمركابروول مجموعات SH التي ترتبط مع أيونات المعدن لتشكل مركبات حلقة غير ضارة نسبياً، تُطْرَح في البول على نحو رئيسي. ولَمَّا كَانَ الديمركابروول نفسه، يُؤكسَد في الجسم ويُطْرَح كلياً، فلا بدّ من إعادة إعطائه للتأكد من زيادة توافره حتى يتم إزالة المعدن كله.

قد يُستخدَم الديمركابروول في حالات التسمم بالأتيمون antimony، أو الزرنيخ arsenic، أو الزيموت bismuth، أو الذهب أو الزئبق (اللاعضوي)، ومثال ذلك $HgCl_2$.

تُعد الآثار الضائرة شائعة، ولاسيما مع الجرعات الأكبر، وتتضمَّن العثان والقيء، وسيلان الدمع lachrymation والإلعاب salivation، والمذل (تشوش الحسّ) paraesthesia، والأوجاع aches والآلام العضلية، والطفح الشَّرْوي urticarial rashes، وتسرع القلب وضغط الدم المرتفع. وقد يُسبِّب فرط الجرعة الكبير فرط التنفس overbreathing، والرعاش tremors العضلي، والاختلاجات والسبات/الغيبوبة

المسهلات الشديدة Cathartics أو إرواء كامل المعى⁴ استعملت لإزالة مستحضرات الإطلاق المديد -sustained release، ومثال ذلك، الثيوفيلين، والحديد، والأسبرين. تُعدّ البيئة على منفعة ذلك موضع جدال. وعموماً، يُفضَّل عنها الفحم المُنشَّط بجرعات متكررة (10 غرام). تُعدّ مستحضرات الإطلاق المديد شائعة الآن، وقد ماتَ المرضى بسبب الفشل في إدراك خطورة استمرار إطلاق الدواء من مثل هذه المنتجات، بعد غسل المعدة الناجح ظاهرياً.

الدرياقات النوعية⁵ SPECIFIC ANTIDOTES

تُفَصِّص الدرياقات أو تُنهي تأثيرات السموم من خلال مجموعة من الآليات التي يمكن تصنيفها كما يلي:

- المستقبلات receptors، التي قد يجري تنشيطها، أو إحصارها أو تحويلها.
- الإنزيمات، التي قد يجري تثبيطها أو استنشاطها.
- الإزاحة عن مقرات الارتباط النسيجية.

⁴ الإرواء بحجم ضخمة من علول كهربي لفلبيكول بولي إيثيلين، إذ يسبب مستحضر Klean-Prep مثلاً عن طريق الفم اضطراباً سائلاً وكهرلياً صعباً (طَوَّر كمسحضر لسظير القولون). ويمكن استعمال المنسروم أيضاً.

⁵ عُرف Mithridates الكبير (132-63 قبل الميلاد) ملك Pontus (في آسيا الصغرى) بطموحه، وقسوته وتحيله. قُتل أمّه... وقوى نفسه بشرب الدرياقات تجاه السموم التي حاول أعداؤه الواطون قتله بها (Lempriere). كان Mithridates حريماً إذ أُجبرَ روحته على تسميم نفسها علماً حاولَ ابنه قتله أيضاً. ثم حاولَ تسميم نفسه، ولكن عتياً، فقد قوّت الدرياقات الكثرة المسي كان يتناولها في المرحلة الباكورة من حياته بيته فصارت منيعاً immune. لقد أُجبرَ على طعن نفسه، لكنه سعى إلى مساعدة الرعين في إكمال مهمته. يجب على الأطباء أخذُ أن يحاطوا علماً بالدرياقات الفعالة الأقل شهولاً، ولقد وُضِع بعضها في قائمة بالجدول 1.9.

الجدول 1.9: بعض الدرياقات البوعية، ودواعي استعمالها وطُرُز الفعل (انظر الفهرس).

الدرياقات Antidotes	دواعي الاستعمال Indications	طُرُز الفعل Mode of action
أسيتيل سيستين acetylcysteine	باراسيتامول، كلوروفورم، رباعي كلوريد الكربون	يُعيض مخازن الغلوتاثيون المُستَعمَدة
أتروپين	مشطبات الكوليستورار، مثل مبيدات الحشرات الفسفورية العصبية، التسمم بِمُخَصِّر-بيتا β.	يُحصِرُ المُستقبِلات الكولينية المُسكارينية. إحصار المهيم، يُسرّع معدّل القلب.
بنزاتروپين benzatropine	إضطرابات الحركة المُحرّضة بالأدوية.	يُحصِرُ المُستقبِلات الكولينية المُسكارينية
غلوكونات الكالسيوم	حصى الهيدروفلوريك hydrofluoric acid، الملوريدات fluorides.	تربط أيونات الفلوريد أو تُرَمِّبها
ديفروكسامين desferrioxamine	الحديد iron	يُخلِبُ أيونات الحديد في ferrous ions.
إديتات دي كوبالت dicobalt edentate	السيانيد cyanide ومشتقاته، مثل أكريلونتريل	يُخلِبُ chelates يُشكّل سيانيدات - الكوبالتسي والكوالتو غير السامة.
شُدَف المضد البوعي - للديجوكسين digoxin-specific antibody fragments (الشُدفة الرابطة للمستضد FAB)	عليكوريدات الديجيتال	يربط الغليكوزيد الحرّ في البلازما، ويُطرح المعقد في البول.
الديمير كابرول dimercaprol (BAL).	الزونيخ، النحاس، الذهب، الرصاص، الزئبق اللاعضوي.	يُخلِبُ أيونات المعدن.
الإيثامول	الايثيلين غليكول، ميثانول	يتنافس على نازعة هيدروجين الكحول والأسيتالدهيد، مانعاً تشكيل المُستقبِلات السامة.
فلومازينيل flumazenil.	مركبات النسرودياريين	يتنافس على مُستقبِلات البسرودياريين.
حمض الفوليك folinic acid	خزاد حمض الفوليك، مثال، سيفتريكسات، تريمتوبريم.	يُحوّل الإحصار في استقلاب الفولات.
غلوكاگون glucagon	ضواد المُستقبلة الأدرينية - البيتا β.	يُحوّل إحصار المُستقبلة الأدرينية - البيتا β، يَنبَه تشكيل الأدرينوري أحادي الفسفات الحفي CAMP مع تأثير إيجابي على التقص العضفي القلبي.
إيزوبرينالين	ضواد المُستقبلة الأدرينية - البيتا β.	يتنافس على المُستقبِلات الأدرينية - البيتا β.
ميثيونين methionine	باراسيتامول	يُعيض مخازن الغلوتاثيون المُستَعمَدة.
التالوكسون	الأفيونات opioids	يتنافس على المُستقبِلات الأفيونية.
بيوستيمين	الأدوية المصادة للمسكارينية	يشط الأستيل كولينستورار، ويسبب تراكم الأستيل كولين على المُستقبِلات الكولينية.
الأكسجين	أحادي أكسيد الكربون	يُريح أحادي أكسيد الكربون بالنافس مع مقرات الارتباط على الهيموغلوبين
بنسيلامين	النحاس، الذهب، الرصاص، عصير الزئبق (البخار vapour)، الزنك Zinc.	يُخلِبُ أيونات المعدن.
فينوكسي بنزامين	هرط ضغط الدم بسبب ناهضات المُستقبلة الأدرينية - الألفا α، مثل مع منبط أكسداز أحادي الأمين MAOI، كلويدير، أروغوتامين ergotamine.	يتنافس على المُستقبِلات الأدرينية - الألفا α (طويل المفعول).
فنتولامين phentolamine	كما سبق	يتنافس على المُستقبِلات الأدرينية - الألفا α (قصير المفعول).

فيتوميناديون (فيتامين K1)	مضادات التحثر الكومارينية (واهارين)	يُبيض الفيتامين K.
براليدوكسيم pralidoxime	والإنداندنيون indandione.	مُستَشْطِط الكولينستيراز على نحو نافسي
بروبرانولول	مُشْطِط الكولينستيراز، مثل مبيدات الحشرات	الفسعورية العضوية.
بروتامين protamine	ناهضات المستقبلية الأدرينية - البيتا β،	يُحصِر المستقبلات الأدرينية - البيتا β.
زرقة برومسا (فترات سداسي سيانو الفريك	الإيفيدرين ephedrine، ثيوفيللين، ثيوكسين.	يربطه أيونياً ليستغذله.
والنوتاسيوم potassium ferric	هيبارين heparin.	تُبدل البوتاسيوم من أجل الثاليوم.
hexacyanoferrate.	الثاليوم (في مبيدات الفواض (rodenticides).	تُخلب أيونات الرصاص.
إيدينات الكالسيوم والصوديوم	الرصاص lead.	يُخلب أيونات المعدن.
sodium calciumedetate.	الرصاص، الزئبق العنصري والعضوي.	
يونيثيول unithiol		

البنسيلامين Penicillamine (ثنائي ميثيل سيستين dimethyl-cysteine) يُعدّ مستقبلاً للبنسدين يحتوي مجموعات SH، وقد يُستخدم لخلب الرصاص والنحاس copper أيضاً (راجع التنكس الكبدى العدسي Hepatolenticular degeneration). ويستخدم بالأساس لمعالجة التهاب المفاصل الروماتيزمي.

ديفيروكسامين Desferrioxamine: راجع الحديد.

تسريع إزالة السم

ACCELERATION OF ELIMINATION OF THE POISON

تملك تقنيات إزالة السموم دوراً محدوداً، لكنه يعدّ هاماً عندما يكون قابلاً للتطبيق. تعتمد كل طريقة على نزع الدواء من الدوران على نحو مباشر أو غير مباشر ويتطلب الاستخدام الناجح ما يلي:

- أن يوجد السم بتركيز مرتفع في البلازما نسبة لما هو موجود في باقي الجسم، أي ينبغي أن يمتلك حجم توزع صغير.
- أن يشارك dissociate السم سريعاً أي عن مقرات الارتباط مع بروتينات البلازما.

- أن تتعلق تأثيرات السم بتركيزه البلازمي.

أما الطرائق المستخدمة فهي:

الجرعات المتكررة من الفحم المنشط

Repeated doses of activated charcoal

لا يمتز الفحم المنشط المعطى بالفم الدواء المبتلع في المعى

اليونيثيول Unithiol (ثنائي مركابتو بروبان سلفونات dimercaptorpanesulphonate, DMPS) يُخلب الرصاص والزئبق mercury. على نحو فعال؛ ويمكن تحمله جيداً.

إيدينات الكالسيوم والصوديوم Sodium calcium-edetate تخلب الكالسيوم من ملح الصوديوم لحمض إيثيلين ثنائي أمين رباعي أسيتيك ethylenediaminetetra-acetic acid (calcium EDTA). وتُعدّ فتالة في التسمم الحاد بالرصاص لقدرتها على تبادل الكالسيوم بالرصاص، تُطرح خلاصة الرصاص lead chelate في البول، وتُخلف ورائها مقدراً عدم الضرر من الكالسيوم. وقد يؤلف ثنائي المركابتول dimercaprol على نحو مفيد مع إيدينات الكالسيوم والصوديوم عندما يكون التسمم بالرصاص وخفيفاً، ومثال ذلك، مع اعتلال الدماغ encephalopathy.

تُعدّ الآثار الضائرة شائعة باعتدال، وتتضمن نقص ضغط الدم، والذمعان lacrimation، وتقيؤ الأنف، والغثاس sneezing، والآلام العضلية والقيضات chills. ويمكن أن يحدث ضرراً كلوياً.

إيدينات ثنائية الكوبالت Dicobalt edetate يشكّل الكوبالت معقدات ثنائية، غير سامة مع السيانييد. ويُعدّ ساماً (ولاسيما عندما يكون التشخيص مغلوطاً ولا يوجد سيانييد)، ويسبب فرط ضغط الدم، وتسرع القلب وألم الصدر؛ ويُعالج التسمم التالي بالكوبالت بإعطاء إيدينات الكالسيوم والصوديوم وغلوكونز وريدي i.v.

الأعشاب من مجموعة الفينوكسي (phenoxy herbicides)، ومثال ذلك، 2,4-D، والمكروبروب (mecoprop)، وديكلوروبروب (dichlorprop). والعرض هو المحافظة على باهاء البول من 7.5 إلى 8.5 بواسطة التسريب الوريدي لبكربونات الصوديوم (sodium bicarbonate). وتبين المستحضرات المتاحة لبكربونات الصوديوم بين 1.2 و 8.4% (يحتوي 1 مل من مستحضر 8.4% على 1 ميلي مول من بيكربونات الصوديوم) وسيتمدد التركيز المعطى على حاجات المريض من السائل.

قد تستخدم الحمضنة (acidification) لتسببات الوخيمة والحادة بالأمفيتامين (amphetamine)، والديكسمينفلورامين (dextfenfluramine) أو الفينيسيكليدين (phencyclidine). والعرض هو المحافظة على باهاء البول من 5.5 إلى 6.5 بواسطة إعطاء تسريب وريدي من هيدروكلوريد الأرجينين (arginine hydrochloride) (10 غرام) على مدى 30 دقيقة، متبوعة بـ كلوريد الأمونيوم (ammonium chloride) (4 غرام) كل ساعتين بواسطة الفم. ونادراً ما يكون هذا ضرورياً. ينبغي أن يكفي الفينوكسي بنزامين (phenoxybenzamine) (مُحصر المستقبلات الأدرينية - الألفا α) من أجل الأدوية المشابهة للأمفيتامين.

الديال الصفلي Peritoneal dialysis

يكتنف الديال الصفلي تسبيل سائل مناسب في الجوف الصفلي. فينتشر السم المرحود في الدم إلى سائل الديال بانجاء مدروج التركيز. ومن ثم يُنزع السائل ويُستبدل. تتطلب هذه التقنية معدلات قليلة ولكن تقلد فعاليتها بصرف فعالية الديال الدموي (haemodialysis) إلى ثلثه؛ وقد تُعدّ استخداماً قيمياً من أجل التسمم بالليثيوم والميثانول.

الديال الدموي والإرواء الدموي

Haemodialysis and haemoperfusion

غالباً ما يُنجز الدوران المؤقت خارج الجسم من شريان إلى وريد في الذراع. يفصل الغشاء نصف النموذ الدم عن سائل الديال في الديال الدموي فيُمرّ السم على نحو منفعل من الدم، حيث يوجد بتركيز مرتفع. أما مبدأ الإرواء الدموي فهو

فحسب، بل يمنع امتصاصه إلى الجسم (راجع ما سبق)، ويُمرّ أيضاً الدواء الذي ينتشر من الدم إلى لمعة المعى عندما يكون تركيزه فيها أخفض؛ ويُنزع الدواء باستمرار لأك ارتباطه مع الفحم المنشط مُتَعَدِّ العكس مما يُحافظ على مدروج التركيز؛ يُدعى هذا "بالديال المعوي (intestinal dialysis)". وقد يُميّز الفحم المنشط أيضاً الأدوية المُفرزة في الصفراء، أي يقطع الدورة المعوية الكبدية. تُظهر البينة أن الفحم المنشط وبهرعته المتكررة يُميّز (يُقصّر العمر النصفي $t_{1/2}$) الفينوباريتال (فينوباريتون)، والكربامازيبين (carbamazepine)، والثيوفيلين، والكينين، والدايسون (dapsone) والساليسيلات⁶، salicylate. كثيراً ما يُفضّل الفحم المنشط وبهرعات متكررة، على قلونه البول (لاحقاً)، وذلك من أجل التسمم بالفينوباريتون والساليسيلات. وينبغي أن تُتبع الجرعة البدئية للفحم المنشط 50 - 100 غرام، بجرعة لا تقلّ عن 12.5 غرام/ساعة؛ ويُعدّ الإعطاء المنتظم في كل ساعة أكثر فعالية من المقادير الأكبر الأقل تكراراً.

تغيير باهاء البول pH وإدرار البول

Alteration of urine pH and diuresis

يمكن جعل الدواء متأيناً (ionize) بواسطة التداؤل مع الباهاء pH في الرشاحة الكبيبية (glomerular filtrate)، فيصبح الدواء أقل ذوباناً في الشحم، ويبقى في السائل النسيبي الكلوي، ولذا يُطرح في البول (راجع الفصل 7). وتُساعد المحافظة على جريان البول الجيد (مثلاً، 100 مل/ساعة) في هذه العملية، ولكن لتغيير باهاء pH السائل النسيبي الأهمية كلها. وإن ممارسة تقوية إدرار البول (diuresis) بالفوروسيميد (furosemide) والحجوم الكبيرة من السائل الوريدي لا يُضيف شيئاً ذا أهمية لتصفية الدواء ولكن قد يسبب تحميلاً مُفرطاً (overload) للسائل؛ يستبعد هذا من الاستخدام. قد تُستخدم القلونة (alkalinisation) للساليسيلات (<500 ملغ/لتر + الحمض الاستقلابي (metabolic acidosis)، أو أي حالة 750 ملغ/ل)، الفينوباريتال (<75-150 ملغ/ل) أو مييدات

⁶ Bradberry SM, Vale AJ 1995 Journal of Toxicology. Clinical Toxicology 33(5): 407-416

البنزوديازيبين، الكحول، ثلاثي كلور الإيثانول) أو مع فرط القوة العضلية hypertonia (مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، والعوامل المضادة للمسكارينية)، ونقص ضغط الدم، والصدمة shock، واضطراب نظم القلب، والبيئة على الاختلاجات convulsions، والاضطرابات السلوكية behavioral disturbances (الأدوية النفسية التأثير psychotropic)، وانخفاض الحرارة hypothermia، والتهاب الرئة القفطني aspiration pneumonia والنفطات الجلدية cutaneous blisters، والحروق في الفم (أكالات corrosives).

تُعَدُّ المحافظة على تزويد أكسجين كافٍ من الأولويات الأولى. يمكن تحمل الضغط الدموي الانقباضي 80 ملّي متر زئبق عند الشخص الفتي ولكن يُعرَّض المستوى دون 90 ملّي متر زئبق الدماغ أو الكلية للخطر عند المسنين. إنَّ تمدُّد السرير الوريدي وتوسيعه venous capacitance bed هو السبب العالٍ للصدمة في التسمّم الحاد ويمكن إحداث ضغط الدم بوضع المريض في وضعية الرأس للأسفل head-down position لتشجيع العود الوريدي إلى القلب، أو باستخدام مُمدِّد البلازما الغرواني colloid مثل الهلام gelatin أو النشاء الأثري etherified starch. قد يكون تطبيق الضغط القلبي الخارجي ضرورياً وينبغي الاستمرار به حتى يصبح نتاج القلب مضمون الاستمرار ذاتياً، وقد يتطلب ذلك وقتاً طويلاً عندما يكون المريض ناقص الحرارة hypothermic أو مسموماً بالأدوية المخدّمة للقلب، ومثال ذلك، مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، ومحصرات المستقبل الأدرينية - بيتا β. ويجب امتصاص الممرزات القموية البلعومية أو المواد المُقلّسة من المسلك الهوائي بوضوح.

المعالجة الداعمة Supportive treatment

إنَّ الحقيقة البارزة هي أن المرضى الذين شُهِبوا س معظم التسمّات هم مُؤكَّسجين على نحو كافٍ ومُعَبَّهين hydrated ومُروَّين perfused أيضاً، وتُعَدُّ أكثر الآليات نجاعةً في معظم الحالات هي المريض نفسه، إذ ستزيل آليات المرضى الذاتية فعالية السم كله وتطرّحه. بمجرد مرور الوقت. يتطلب المرضى

جريان الدم فوق الفحم المُنشَّط أو راتين مبادل للأيون ion-exchange resin ملاتم ممتز السم. ويمكن التغلب على فقدان خلايا الدم وتفعيل آلية التحلُّط بدرجة عالية بتغطية الفحم بملامة مائية للأكريليك acrylic hydrogel التي لا تُنقص سعة الامتزاز، ويجب إعطاء المريض مضاداً للتخثر هو الهيبارين heparin.

تُعَدُّ مثل هذه الطرائق الاصطناعية لنزع السم من الجسم جائرة، وتتطلَّب مهارة وحرارة من جانب الجراح operator وهي باهظة التكاليف ولاسيما من حيث الموارد البشرية. لذلك ينبغي أن يكون استخدامهما في الحالات الوخيمة من إزالة السم السريرية المطوّلة أو المتقدّمة، عندما يُشير التركيز البلازمي المرتفع إلى درجة خطورة من التسمم، وعندما يتم نزع السم بوساطة الإرواء الدموي أو أن الديال الدموي يكون إضافة هامة إلى الطرائق الطبيعية للإزالة elimination.

• يُعَدُّ الديال الدموي Haemodialysis فعالاً من أجل: الساليسيلات (<750 ملغ/لتر + فشل كلوي، أو أي حالة <900 ملغ/لتر)، والإيزوبروبانول isopropanol (يوجد في غسولات بعد الحلاقة ومحاليل تنظيف النوافذ)، والليثيوم والميثانول.

• يُعَدُّ الإرواء الدموي Haemoperfusion فعالاً من أجل: الفينوباريبتون (<100 - 150 ملغ/لتر، ولكن تبدو الجرعات القموية المتكررة من الفحم المنشَّط معادلة بالفعالية، راجع ما سبق) والباربيتورات الأخرى، والإيثكلوروفينول ethchl-، والغلوتيثيميد glutethimide، والميروبامات meprobamate، والميثاكالون methaqualone، والثيوفيلين، ومشتقات ثلاثي كلور، إيثانول trichloroethanol.

التدابير العامة General measures

التقييم البدني والإنعاش

INITIAL ASSESSMENT AND RESUSCITATION

ينبغي أن تتضمن المراجعة السريرية البدنية البحث عن العقابيل المعروفة للتسمم والتي تتضمن: اختلال الوعي impaired consciousness مع الرخاوة flaccidity (مركبات

رعاية معيارية عند فقدان الوعي، والانتباه الخاص للمشكلات المحرصة بالسّم والمؤطرة لاحقاً.

لا بدّ من المحافظة على المسلك الهوائي Airway؛ يتطلب بعض المرضى أسبواً مكثفاً داخل الرغامى cuffed endotracheal tube وقلماً يتعدى 24 ساعة.

ينبغي تقييم حاجات التهوية Ventilation، تُدعم بتحليل غاز الدم عند الضرورة. يُعدّ الحماض acidosis التنفسي والاستقلابي المختلطين شائعاً. يمكن تصحيح نقص التأكسج hypoxia بدعم الهواء المستشق بالأكسجين ولكن تعدّ التهوية الميكانيكية ضرورية عندما يتعدى ضغط ثاني أكسيد الكربون PaCO₂ 6.5 كيلو باسكال kPa.

يُعدّ نقص ضغط الدم Hypotension شائعاً، وإضافة للتدابير الإعاشية المشار إليها سابقاً، قد يُطلّب تسريب توليفة من الدوبامين والدوبوتامين dobutamine بجرعة منخفضة للمحافظة على التروية الكوية.

ينبغي معالجة الاختلاجات Convulsions عندما تصبح دائمة أو تطول مدتها. ويُعدّ الديبارييام وريدياً i.v. الخيار الأول.

كثيراً ما تترافق اضطرابات نظم القلب Cardiac arrhythmia مع التسمّم، ومثال ذلك، مع مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، والثيوفيلين، ومحصرات المستقبل الأدرينية - البيتا β. يُعدّ الحماض acidosis، ونقص التأكسج واضطراب الكهارل عوامل مساهمة هامة عادةً، وينبغي التأكيد على المعالجة لتصحيحها ولمقاومة إغراء اللجوء إلى دواء مضاد لاضطراب النظم وهو المحاولة الأخيرة. إذ يجب استخدام الدواء الملائم عندما يؤدي اضطراب النظم إلى فشل دوراني محيطي، ومثال ذلك، محصر المستقبل الأدرينية - البيتا β من أحل التسمم بأحد الأدوية المحاكية للودي.

قد يحدث نقص حرارة Hypothermia عندما يحتل تنظيم درجة الحرارة بسبب خمود الجهاز العصبي المركزي CNS. ويجب رصد درجة الحرارة الداخلية على مقياس حرارة مستقيمي rectal مدرّج بأرقام حرارة منخفضة، في حين يجري

تمريض المريض في "مكان مُدُنّر" يحافظ على الحرارة.

قد يؤدي التوقف عن الحركة Immobility إلى آفات lesions الأعصاب المحيطية الانضغاطية، ونقطات جلدية cutaneous blisters وتخر necrosis فوق البرورات العظمية.

قد ينتج التحلل الريدات Rhabdomyolysis عن الضغط المطوّل على العضلات، ومن العوامل التي تسبب تشنجات عضلية أو الاختلاجات (الفينسيكليدين phencyclidine، والثيوفيلين) أو تتفاقم بفرط الحرارة hyperthermia بسبب التقلص العضلي، ومثال ذلك، مع methylene MDMA 3.4 dioxymethamphetamine ("المخدّنة للشوة ecstasy"). قد نحتاج إلى تعويض الحجم وتصحيح اختلال التوازن الأساسي الحمضي، وقد تقي قلونة البول من التخر البيسي الحاد.

التقييم النفسي والاجتماعي

PSYCHIATRIC AND SOCIAL ASSESSMENT

تؤثّر معظم حالات التسمّم الذاتي بسبب المشكلات بين الأشخاص أو المشكلات الاجتماعية، التي ينبغي مواجهتها. ويُستحسن استعراف العلّة النفسية الرئيسية ومعالجتها.

"عندما يختار الرجل الحكيم الانتحار، يُقال أنه يوجد مبررات لهذا، ولكن نقول عموماً أن هذا لا يُعدّ زيادةً في العقلانية أن يقتل الناس أنفسهم. يموت معظم الرجال والنساء مُحَبّطين...⁷

بعض التسمّمات Some poisonings

(من أجل الأدوية: راجع الأدوية إفرادياً)

المعلازمات السمية الشائعة⁸ Common toxic syndromes تُسبّب معظم المواد المستخدمة في التسمم العارض accidental أو الذاتي حلاً وظيفياً في الأجهزة العصبية المركزية أو المستقلة autonomic وتنتج أنواعاً من التأثيرات

⁷ مولتر (الاسم المزيف لـ Francios-Marie Arouet، كاتب فرنسي، 1778-1694.

⁸ Based on Kulig K 1992 New England Journal of Medicine 326 1677-1681

التي يمكن تصنيفها على نحو مفيد للمساعدة على استعراض العامل (العوامل) المسؤول.

تتكوّن متلازمات مضادات المسكارين Antimuscarinic syndromes، من تسرع القلب، والحدقات المتوسّعة والجفاف dry، والجلد المتورّد flushed، واحتباس البول، وحركات المعى المنعوصة، والارتفاع الخفيف في درجة حرارة الجسم، والتخليط confusion، واضطراب نظم القلب والتوبات seizures. وكثيراً ما تحدث بواسطة مضادات الدهون antipsychotics، ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، ومضادات الهيستامين، ومضادات التشنج antispasmodics وكثير من النباتات.

التسمم بالكيمويات (غير الدوائية)

Poisoning by (nondrug) chemicals

السيانيد Cyanide يسبب نقص الأكسجين النسيجي باستحلاب جزء الحديدك ferric من إنزيم التنفس داخل الخلوي، أي أكسيداز السيتوكروم. وقد يحدث التسمم بسبب الإغطاء الذاتي لحمض الهيدروسيانيك hydrocyanic acid (prussic)، وبالتعرض العارض في الصناعة، من خلال استنشاق الدخان من رغوات عديد اليوريثان polyurethane الحارقة في صناعة الأثاث furniture، ومن خلال ابتلاع الأميغدالين amygdaline الموجود في عَصَمَات kernels بعض الفواكه التي تتضمن المشمش، واللوز والخوخ (مكوّنات العامل المضاد للسرطان غير المُرخّص، لا يتربل laetile)، أو بسبب الاستخدام الزائد لنتروبروسيد الصوديوم لمعالجة فرط ضغط الدم الوخيم. وتكون أعراض التسمم الحاد نتيجة لنقص الأكسجين النسيجي مع الدوخة dizziness، والخفقانات palpitations، والشعور بتقبّض الصدر والقلق؛ وتُشَمّ رائحة اللوز المر في النَفَس على نحو مُعيّن.

ويوجد الحماض acidosis والسبات coma في الحالات الوخيمة جداً. وقد يؤدي سيانيد الهيدروجين المُستَشَق إلى الموت في خلال دقائق ولكن قد يستغرق بضعة ساعات عندما يتلعغ ingested (يؤكّل) كميّ، قبل أن يصبح المريض عيلاً.

9 أو بطرق أخرى أكثر غرابة. "رأى طالب طب عمره 23 عاماً كله (بوسي) مُصاباً بوهط دوراني معاجي. فبدأ بتدليك قلب خارجي له وبمجهود قوي فم لألف. وبعد دقائق مات الكلب، وشعر الطالب بانفجاء، وتقيّاً وقدّ الوهي. وبوصول الصحبة إلى المستشفى، اكتشف أحد العائدين الطبيب يقطن رائحة اللوز المر في نَفَسه فأعطاه المعالجة المقبولة من أجل التسمم بالسيانيد فشفّ المريض على أثر ذلك. تبين أن الكلب كان قد ابتلع السيانيد مصادفةً، وأن السم طُرِحَ من خلال الرتتين فاستشَق بواسطة فاستشفه أثناء الإعايش فم لألف" Journal of the American Medical Association 1983. 249: 353

تتضمن المتلازمات الكولينرجية (المسكارينية) Cholin-ergic (muscarinic) syndromes

والدمعان Lacrimation، والمعوص البطنية، والسلس البولِي والغاططي، والقيء، والتعرق، وتقبض الحدقة miosis، والتحرُّم fasciculation والضعف العضلي، وبطء القلب، والوذمة الرئوية، والتخليط confusion، والحمود النوبي في الجهاز العصبي المركزي CNS depression. وتتضمن الأسباب الشائعة مبيدات الحشرات الفسفورية العضوية والمشتقة من الكاربامات carbamate، والنوستغمين neostigmine وبقية الأدوية المضادة للكولينستراز، وبعض الفطريات (فطر المشروم mushrooms).

تتضمن متلازمات محاكيات الودي Sympathomimetic syndromes

تسرع القلب، وفرط ضغط الدم، وفرط الحرارة، والتعرق، وتوسّع الحدقة، وفرط المنعكسات، والهياج agitation، والوهام delusions، والدهان الكبريالي paranoia، والتوبات seizures واضطراب نظم القلب. ويشيع حدوث ذلك بواسطة الأمفيتامين amphetamine ومشتقاته، والكوكايين cocaine، ومزيلات الاحتقان، ومثال ذلك، الإفيدرين ephedrine، والثيوفيلين (تُستبعد التأثيرات النفسية من الحالة الأخيرة).

تُسبب المهدئات، والأفيويات والايثانول Sedatives, and the alcohol

جداً. ويَصْرُحُ التعرُّضُ المزمن بالجهاز العصبي مسبباً اعتلالاً عصبياً محيطياً، وضموراً بصرياً optic atrophy وصممًا عصبياً nerve deafness.

أما مبادئ المعالجة النوعية فهي كما يلي:

- إن إيديتات ثنائي الكوبالت *dicobalt edetate* لخلابة *chelate* السيانيد هي معالجة الاعتبار عند تأكيد التشخيص. تُعطى حرة 300 ملي غرام وريدياً، على مدى دقيقة واحدة (5 دقائق عندما تكون الحالة أقل خطورة)، متبوعة فوراً بمقدار 50 ملي لتر تسريباً وريدياً من الغلوكونز 50%؛ ينبغي إعطاء 300 ملي غرام إضافية من إيديتات ثنائي الكوبالت إذا لم يتبين الشفاء في خلال دقيقة واحدة.
- يمكن أن يعقب ذلك إجراء من مرحلتين على نحو متبادل من خلال الإعطاء الوريدي لكل مما يلي:

1. نثريت الصوديوم *sodium nitrite*، الذي يُحوّل الهيموغلوبين سريعاً إلى ميثيموغلوبين methaemoglobin، الذي يأخذ أيون الحديدك ferric الذي يكون فيه السيانيد على شكل سيان ميثيموغلوبين cyanmethaemoglobin (يمكن تحمّل حتى 40% من الميثيموغلوبين)؛

2. ثيوسلفات الصوديوم *sodium thiosulphate*، التي تزيل سمية السيانيد ببطء عبر السماح بتشكيل الثيوسيانات thiocyanate. ويُعد إعطاء الثيوسلفات إضافة للأكسجين منها مأموناً عندما يكون التشخيص غير مؤكد.

توجد بيئة على أن إعطاء الأكسجين يتغلّب على نقص الأكسجين النسيجي في التسمم بالسيانيد، ولا سيما في ضغطه المرتفع (مُفرط الضغطية hyperbaric)؛ لا تُعد الآلية مؤكدة، ولكن ينبغي إعطاء الأكسجين.

أحادي أكسيد الكربون (CO) Carbon monoxide
يتشكّل عندما تحترق المواد التي تحتوي الكربون والهيدروجين بطريقة ناقصة؛ يتج التسمم من الاستنشاق. يَحْتَلُّ نقل الأكسجين إلى الخلايا وعضلة القلب وتنتج إصابة عصبية neurological؛ وتتضمن العقاقير العصبية المؤجلة (2-4

أسابيع): الباركنسونية والعلامات المخيخية cerebellar signs وقد يؤكد تركيز CO في الدم، التعرض (قد يكون تدخين السجائر وحده مسؤولاً عن ما يزيد عن 10%) ولكنه لا يُعد دليلاً على وخامة التسمم. يمكن معالجة المصابين بعلامات نقص التروية القلبية أو العيوب العصبية، بالأكسجين المُفرط الضغطية hyperbaric، وقد يسبب النقل إلى الحجرات المفرطة الضغط مشاكل لوجيستية مع أن البيئة على نجاعة ذلك لا تزال موضع جدال.

الرصاص Lead ينشأ التسمم من بعض أنواع المصادر المهنية (مثل تجديد المنزل ونزع الدهان القديم) والترفيهية. كان التعرُّض البيئي للرصاص موضوعاً ذا عناية فائقة؛ كشاهد على التشريعات الوقائية التي سنّها دول كثيرة لانقاص التلوث، كنزع الرصاص من البنزين مثلاً.

يتضمن الرصاص في الجسم مُكوّناتاً قابلاً للتبادل السريع في الدم (2%)، العمر النصف البيولوجي 35 يوماً) وتجميعة في العاج dentine والهيكس skeleton (95%)، العمر النصف البيولوجي 25 عاماً).

كثيراً ما تستعمل إيديتات الكالسيوم والصوديوم في التسمم الرصاص بالرصاص لبدء إطراح الرصاص. إذ تحلب الرصاص من العظم والفراغ خارج الخلوي وينتهي الإطراح البولي للرصاص على مدى 5 أيام تالية حيث يُستنفذ المحزن خارج الخلوي. ولذا قد تسوء الأعراض (المغص colic والاعتلال الدماغ encephalopathy)، ويُعزى ذلك إلى إعادة توزّع الرصاص من العظم إلى الدماغ. يُعد ثنائي المركابول dimercaprol أكثر فعالية من إيديتات الكالسيوم والصوديوم في استخلاص chelating الرصاص من النسيج الرخوة كالـدماغ، ويُعدّ هذا مقبولاً للمعالجة التوليفية مع إيديتات الكالسيوم والصوديوم. وكثيراً ما نستخدم بدلاً من ذلك الآن مضاعفاً لثنائي المركابول الثواب في الماء وهو السوكسيم succimer (حمض 3,2 ثنائي مركابتوسوكسينيك، 2,3 dimercaptosuccinic acid, DMSA). يمتلك السوكسيم succimer إلفة مرتفعة للرصاص، ويُعدّ ملائماً للإعطاء بالفم وهو أفضل تحملاً (يمتلك نسباً علاجياً أعرض) من ثنائي

المركابول. وهو مرخصٌ لمثل هذا الاستعمال في الولايات المتحدة الأمريكية USA ولكن ليس في المملكة المتحدة (UK).

الميثانول Methanol يتاح على نحو واسع كمذيب وفي الدهانات ومانعات التجمد antifreezes، وقد يُستهلك كبديل رخيص للإيثانول. قد يسبب مقدار قليل منه يبلغ 10 ملي لتر العمى الدائم وجرعته القاتلة 30 ملي لتر، من خلال مُستقلباته السامة. يُستقلب الميثانول مثل الإيثانول عبر عمليات الرتبة صفر التي تكتسب الكحول الكبدية ومازعه هيدروجين الألدهيد aldehyde dehydrogenase، ولكن الإيثانول يشكّل الأسيتالدهيد وحمض الأسيتيك اللذين يُعدّان مسؤولان جزئياً عن التأثيرات غير المرغوبة "للخمار hangover"، في حين يُشكّل الميثانول الفورمالدهيد formaldehyde وحمض الفورميك. وقد يحدث العمى بسبب وجود نازعة هيدروجين الألدهيد في الشبكية retina (من أجل التحويل البيني interconversion للريتينول retinol والريتينين retinene) الذي يسمح بالتشكيل الموضعي للفورمالدهيد formaldehyde. ويُحسّن الحمض acidosis بسبب حمض الفورميك formic acid، وبسبب إنتاج اللاكتات الكبدية المعتمد على الباهاء pH، فيُضاف الحمض اللاكتيكي (اللبني) lactic acidosis.

أما الملاحح السريرية فهي الوعكة الوخيمة، والقيء، وألم البطن، وتسرع النّفس tachypnoea (بسبب الحمض). ويُشير نقصان حدة الإبصار والعمات scotomata إلى الضرر العيني، وإذا كانت الحدقتان متوسعتان وغير فعاليتين non-reactive، فيرجح وجود نقصان رؤية دائم. وقد يتلو ذلك السات (الغيبوبة) coma والوهط الدوراني.

تُوجّه المعالجة إلى ما يلي:

- تصحيح الحمض. يحدّد إنحاز ذلك النتيجة على نحو كبير؛ إذ تُعطى بيكربونات الصوديوم وريدياً بمجرعات تصل حتى 2 مول في بضع ساعات، وتحمل زيادة من الصوديوم الذي يجب تديره. يُستقلب الميثانول ببطء وقد ينكس المريض إذا انقطع إعطاء البيكربونات فجأة.
- تنبيه استقلاب الميثانول. إن الإيثانول الذي يحتل الإنزيمات

النازعة للهيدروجين dehydrogenase على نحو مُفضّل عن الميثانول، يمتنع استقلاب الميثانول إلى نواتجه السامة بطريقة تنافسية. تستخدّم جرعة فموية مفردة من الإيثانول 1 ملي لتر/كيلوغرام (كمحلول 50% أو كمكافئ من الجن gin أو الويسكي) متبوعة بمقدار 0.25 ملي لتر/كيلوغرام/ساعة فمويّاً أو وريدياً i.v. بغية المحافظة على إيثانول الدم عندما يقارب 100 ملي غرام/100 ملي لتر حتى يزول الميثانول من الدم ولا يمكن الصّحّي عنه. يُعدّ الفورمبيزول fomepizole (4-ميثيل بيرازول 4-methylpyrazole) مثبطاً تنافسياً أيضاً لنازعة هيدروجين الكحول alcohol dehydrogenase وقد برهنَ على فعاليته في التسمم الوخيم بالميثانول ويُعدّ أقل ميلاً لإحداث الحمود المحي cerebral depression.

- إزالة الميثانول ومستقلباته بوساطة الديال. يُعدّ الديال الدموي haemodialysis أكثر فعالية من الديال الصفاقي peritoneal dialysis. وقد يحمي حمض الفولينيك folinic acid 30 ميلي غرام في الوريد i.v. كل 6 ساعات من الضرر الشبكي retinal damage بتحسين استقلاب الفورمات formate.

الإيثيلين غليكول Ethylene glycol يُعدّ متاحاً سهلاً كمكوّن لمانعات التجمد في مشعاعات radiators السيارات. وقد استخدم إجمالاً ليقدّم "قوام" وحلاوة خمر المائدة البيضاء. يُسبب استقلابه إلى الغليكولات glycolate والأكزالات oxalate حُضاضاً acidosis وضرراً كلوياً، وغالباً ما يتقدّم الوضع أكثر بوساطة الحمض اللاكتيكي (اللبني) lactic acidosis. يبدو المريض في خلال 12 ساعة الأولى من ابتلاعه وكأنه منزوع السمية من الكحول ولكنه لا يعطي راحة لذلك، ولذا يوجد حمض مرايد، وودمة رئوية وعشل قلبي، وينشأ ألم كلوي ونحر بيبيسي في خلال الأيام 2-3 بسبب تشكّل بلورات أكزالات الكالسيوم في البول. يُصحّح الحمض بإعطاء بيكربونات الصوديوم في الوريد i.v. ويُصحّح نقص كالسيوم hypocalcaemia بملوكونات الكالسيوم. ويُعطى الإيثانول أو فومبيزول fomepizole مثل حالة التسمم بالميثانول (السابقة) لتثبيط استقلاب الإيثيلين غليكول تنافسياً

وَيُسْتَعْمَلُ الدِّيَالُ الدموي لإزالة السمِّ.

الهيدروكربونات Hydrocarbons، ومثال ذلك، زيت
البرافين (كيروسين kerosene)، والبتروول petrol (غازولين
gasoline)، والبنزين benzene، تُسبِّبُ خُمود الجهاز
العصبي المركزي على نحو رئيسي وضرراً رئوياً بسبب
الاستنشاق inhalation. رس الهوي تَحْتَبُ الشفط
aspiration إلى الرئتين أثناء محاولات نزع السم أو القيء
العفوي. ينبغي إنحاز الشفط المعدي فقط عندما تكون
الأنابيب المكثفة داخل الرغامى في مكانها على نحو فعال،
وبعد تبنيح المريض وتخديره عند الضرورة.

معاقر المذيب الطيار Volatile solvent abuse أو
"تنشق الغراء glue sniffing" تشيع بين عمر الثالثة عشر
والعشرين teenagers، ولاسيما بين الذكور. ويُقر نجاح
الصناعة الكيميائية الحديثة إتاحة سهلة لهذه المواد كاللاصقات
adhesives، والمنظفات الخافئة، ومُنْعِشات الجو air fresh-
eners، ومزيلات الروائح deodorants، والضباب aerosols
والمنتجات الأخرى. وتُسْتَعْمَلُ تقنيات متنوعة لإعطاء: يمكن
استنشاق المنتجات اللزجة من حقيبة بلاستيكية، والسوائل من
الناديل الورقية handkerchief أو قارورة بلاستيكية. تُسْتَدَلُ
التأثيرات المُشَمِّعة euphoriant والاستثنائية excitatory العاجلة
بالتحليط confusion والهلوسات والوهم delusions مع تزايد
الجرعة. ويُطَوَّرُ المعاقرون abusers المزمنون، للطولوين
toluene على نحو عمودي، اعتلالاً عصبياً محيطياً، ومرض
مخيخياً cerebellar وخرقاً dementia؛ ويحدث ضرر الكلية،
والكبد، والقلب، والرئتين أيضاً مع المذيبات solvents. وربما
حدّثت أكثر من 50% من الوفيات بالممارسة على إثر
اضطراب نظم القلب بوساطة تحسيس sensitisation حذلة
القلب myocardium للكاتيكولامينات catecholamines
وتثبط العصب المهم سبب التنبه الخنجري laryngeal عند
بَحِّ الوقود الصنوبسي الدافع aerosol propellants في الحلق
throat.

يُسْتَعْمَلُ الإنعاش القلبي التنفسي المعياري والمعالجة
المضادة للنظم من أجل التسمم الحاد بالمذيب solvent

وتكتنف السمية برعاعي كلوريد الكربون carbon
tetrachloride والكلوروفورم chloroform توليد الفوسجين
phosgene (غاز الحرب 1914 - 1918) الذي تُزال فعاليته
بوساطة السيستين cysteine، وبوساطة الغلوتاثيون
glutathione المُتَشَكَّل من السيستين؛ ولذلك يوصى بالمعالجة
بوساطة N-أسيتيل سيستين N-acetylcysteine، كما في
حالة التسمم بالباراسيتامول.

التسمم بمبيدات الأعشاب ومبيدات الهوام

Poisoning by herbicides and pesticides

مبيدات الهوام الفسفورية العضوية Organophos-

phorous pesticides هي مصادات لإنزيمات
الكوليستيراز؛ لقد وُصِفَ التسمم بها وبديريها في الفصل 21.
أما مركبات الكاربامات العصرية organic carbamates
فتشبهها.

مركبات - ثنائي النتر Dinitro-compounds. يُسْتَحْدَمُ
ثنائي نتر أورثو كريسول (DNOC) dinitro-orthocresol
وثنائي نتر بوتيل فينول (DNBP) dinitrobutylphenol
كمبيدات أعشاب weed killers انتقائية ومبيدات حشرات
insecticides، وتسبب التسمم الحاد بالمصادفة، ومثال
ذلك، عند إهمال احتياطات الأمانة. يمكن امتصاص هذه
المواد من خلال الجلد واليدين وغالباً ما يُصْطَبَّحُ الوجه والشعر
بالأصفر. وتشير الأعراض والعلامات إلى معدل انقلاب
مرتفع جداً (يُسَبِّبُ عدم اقتران المسلسلة الأكسدية
uncoupling of oxidative phosphorylation)؛ ويُعْضِي
التعرق الغزير والظمأ إلى التجفاف dehydration والقيء،
والضعف، والتلملل restlessness، وتسرع القلب والتنفس
العميق والسريع، والاختلاجات والسبات. ولا بد من المعالجة
السريعة التي تتكوّن من تبريد المريض والانتباه إلى توازن
السائل والكهارل. ولا بد من تفريق هذا النمط من التسمم عن
التسمم بسبب المواد المضادة لإنزيمات الكولينستيراز لأن
إعطاء الأتروبين للمرضى التسممين بمركب ثنائي النتر يوقف
التعرق وقد يسبب الموت بفرط الحرارة hyperthermia.

مبيدات الأعشاب الفينوكسي Phenoxy herbicides

مبيدات الأعشاب ذات الأوراق العريضة. ويُسبب ابتلاعها الغثيان، والقىء، والسعونة pyrexia (بسبب عدم اقتران الفسفرة الأكسدية)، وفرط التهوية hyperventilation، ونقص الأكسج hypoxia والسبات coma. وتصحّن إزالتها بقلونة البول. قد تُسبب مبيدات الحوام الكلورية العضوية organo-chlorine مثل الديكوفان dicophane (DDT) احتلاجات في الجرعة المفرطة الحادة acute overdose. يعالج هذا التسمم مثل الحالة الصرعية status epilepticus.

مبيدات القوارض Rodenticides تتضمن الوارفارين والثاليوم (راجع الجدول 1.9)؛ يعطى الديازينام من أجل الستريكنين strychnine الذي يسبب الاختلاجات convulsions.

الباراكوات Paraquat يُستخدم على نطاق واسع كمبيد أعشاب وهو سمٌ خطير عندما يتلعق؛ قد يكون ملء الفم من الحلول التجاري المأخوذ والمفلوظ من الفم كافياً للقتل. يُتبع تفرّج وتخشّر المخاطية الفموية والمريئية بنخر النبيب الكلوي بعد 5-10 أيام وتحدث بعد ذلك وذمة رئوية متبوعة بتلف رئوي؛ تعتمد حياة المريض من عدمها على حالة الرئة بدرجة كبيرة. أما المعالجة فهي عاجلة وتتضمن الفحم المُنشّط أو سيليكات الألمنيوم (تراب فولر Fuller's earth) عن طريق الفم كسمّزّاب، وغسيل المعدة والإسهال الصااضي (سلفات المغنيزيوم). يقوم الديال الدموي haemodialysis أو الإرواء الدموي haemoperfusion بدور في 24 ساعة الأولى، وتكمن الحكمة من ذلك في أنّ إنقاص التركيز البلازمي باستعمال هذه الطرائق يحمي الكلية التي يتيح فشلها بالتراكم البطيء ولكن غير الرحيم للباراكوات paraquat في الرئة.

الذي كوات Diquat يُعدّ مشابهاً للباراكوات ولكن قد لا تحدث التبدلات الرئوية الآجلة.

التسمم بالمواد البيولوجية

Poisoning by biological substances

تُشكّل كثير من النباتات مواداً هامة من أجل بقائها، إمّا

غير جاذب الحيوانات التي تُبَثّر أبواغها، أو غير تنفير المفترسات القوية. ويحدث التسمم عندما يأكل الأطفال العوّزات/العنبات berries أو يمضغون الزهور، منحذين بألوانها؛ قد يُعطى البالغون بالأنواع غير الصالحة للأكل من تلك الصالحة edible من نباتات السلطنة والفطريات (فطريات المشروم mushrooms) بسبب التشابه الكبير في ما بينها والتي كثيراً ما يُقدّر ثمن بعضها من خلال الذوافة cpicures.

وينعكس مجال المواد السامة التي تُنتجها هذه النباتات في تنوع الأعراض التي يمكن تصنيفها على نحو واسع كما يلي:

- **أتروپينية Atropinic**، ومثال ذلك، اليلادونا nightshade المميّة (بلادونا اللفاح *Atrpoa belladonna*) والداتورا thorn apple (الداتورا *Datura*)، التي تسبب توسع الحدقتين، وتغيّم الرؤية blurred vision، وجفاف الفم، واحمرار الجلد، والتخليط confusion والهذيان delirium.
- **نيكوتينية Nicotinic**، ومثال ذلك الشوكران hemlock (الشوكران الكبير *Conium*) والقروطيسوس *Laburnum*، التي تسبب الإلحاح salivation، وتوسع الحدقتين، والقىء، والاختلاجات والشلل النفسي.
- **مُسكارينية Muscarinic**، ومثال ذلك، فطريات Inocybe والحدرجية Clitocybe (المشروم mushrooms)، التي تسبب الإلحاح، والذَمَعان lacrimation، وتقبّض الحدقة miosis، والتعرق perspiration، وبطء القلب وتقبض القصبات، والهلوسات أيضاً.
- **مهلوسة Hallucinogenic**، ومثال ذلك، فطريات المشروم التي تحتوي على السيلوسيبين psilocybin (قلسوة الحرية liberty cap)، الذي قد يؤخذ على نحو نوعي لهذا التأثير ("فطريات المشروم السحرية").
- **قلبية وعائية Cardiovascular**، ومثال ذلك الديجيتال foxglove (الديجيتال *Digitalis*)، والمُذَال mistletoe (الدينق الأبيض *Viscum album*) وزنبق الوادي (زنبق الوادي Convallaria) التي تحتوي على الجليكوزيدات القلبية التي

يتطلب نوعيات خصوصية من الإعداد infectivity، والإمراضية pathogenicity، والثبات stability وسهولة الإنتاج. ومن بين الممرضات pathogens التي تعدُّ مرشحةً لهذه الغاية المُرعبة نذكر العَصَوِيَّة الجَمْرِيَّة *Bacillus anthracis* (العامل المسبب للحمرة الخبيثة anthrax)، والبروسيلة *Brucella* (داء البروسيلات brucellosis) والمطثية الرشيمية *Clostridium botulinum* (التسمم السحقي botulism)، والفرانسييسيلة التولارية *Francisella tularensis* (التولاريمية tularemia)، والبرسنية الطاعونية *Yersinia pestis* (الطاعون plague)، وفيروس الجدري *volaria virus* (الجدري smallpox). وتظهر الأدوية المستخدمة في المعالجة والوقاية من بعض العدوى الجرثومية في الجدول (1.11). تُحفظ اللقاحات vaccines في مراكز خاصة للتمنيع immunise ضد الحمرة الخبيثة anthrax، والطاعون plague، والجدري smallpox، مع مضاد للذيفان antitoxin من أجل التسمم السحقي botulism. ويعتقد أنه لا بدُّ من وضع مرجعية عن موضوع الإرهاب البيولوجي bioterrorism الذي يُعدُّ أمراً مُحزناً بالتأكيد في هذه الأوقات التي نعيشها.

العوامل المسببة للعجز Incapacitating agents

(العوامل المزعجة، والمسببة للعجز، والمضادة للشغَب)

يمكن تعريف العوامل المزعجة harassing كمواد كيميائية قادرة على إحداث عجز مؤقت وسريع عند استخدامها في شروط ميدانية بحيث يستمر فترة أطول قليلاً من فترة التعرّص¹⁰.

يجب أن تكون المتطلبات الفارماكولوجية من أجل مأمونية العامل المزعج وفعاليته صارمة (وليس من المناسب الإشارة إلى المنفعة مقابل الخطأ). وكذلك من أجل الفاعلية potency والبدء السريع للتأثير وتغيّره المفاجئ في الباحات المفتوحة ضمن أي شروط جوية، فيجب أن يكون مأموناً في الفضائات الضيقة إذ قد يكون التركيز مرتفعاً جداً وقد يُصيب بريئاً، أو مُقعداً طريق الفراش إذا دخلت القذيفة من النافذة.

¹⁰ Health aspects of chemical and biological weapons. 1970 WHO Geneva.

تسبب القيء، والإسهال واضطراب نظم القلب.

• سُمِّيَّة كبدية Hepatotoxic، ومثال ذلك، الأمانيت *Amanita phalloides* (مشروم قنسوة الموت)، وزهرة الشيوخ *Senecio* (الشبيخة ragwort) والتطش *Crotalaria* وشاي البساتين bush teas المحضّر من هذه النباتات في المناطق الكاريبية Caribbean. وقد يُسبب الأفلاتوكسين aflatoxin من الرشاشية الصفراء *aspergillus flavus*، أي الفطر الذي يورث الأعذية، سرطان الكبد الأوتلي.

• المخلّجات أي مسببة الاختلاج Convulsant، ومثال ذلك، عشبة قطرة الماء water dropwort (الإينات *Oenanthe*) والشوكران cowbane (الشوكران *Cicuta*) التي تحتوي مواد خطيرة جداً، والايانثوثوكسين oenanthotoxin والسيكيوتوكسين cicutoxin والمواد المتعلقة بها.

• تهيج الجلد Cutaneous irritation، ومثال ذلك، التماس مع القراص nettle (القراص *Urtica*)، أو التهاب الجلد بعد تحسسه بزهرة الربيع *Primula*.

• الأعراض المعوية Gastrointestinal symptoms، يحدث الغثيان، والقيء، والإسهال وألم البطن مع نباتات كثيرة جداً.

معالجة تسممات النباتات Treatment of plant

poisonings تتكوّن على نحو رئيسي من الفحْم المُنشّط لامتزاز الذيفان toxin في السبيل المعدي المعوي. قد يجعل تحريض القيء emesis يعرق الذهب ipecacuanha التشخيص أكثر صعوبة لأن القيء عادة ما يكون العلامة الباكّة على التسمم. ينبغي ضبط الاختلاجات بالديازيبام. وقد يُستخدم البنسيلين في التسمم بفطر المشروم "قنسوة الموت" لإزاحة الذيفان من ألبومين البلازما، ويُعمّصل الديال الدموي haemodialysis المتوقّر، إذ قد ينفع فيما بعد في الفشل الكلوي أيضاً.

العوامل البيولوجية كسُلحة

Biological agents as weapons

يمكن أن تسبب كثير من العوامل عداوى مهددة للحياة ولكن ترغيفها كأسلحة بيولوجية ضد المجتمعات الإنسانية

من عدم حدوث التشنج القصبي bronchospasm عند الناس السلمون. يبدو أن سبب القيء هو ابتلاع اللعاب saliva الملوّث. وقد يعقب التعرّض قلقلة الأمعاء. وربما يتسبّب حطر CS عن المواقف التي تُقلّف فيها القذائف في أماكن مغلقة.

CN (كلور أسيتوفينون chloroacetophenone، وهو غاز مسيل للدموع) يستخدم على نحو عام كضباب صلب أو دخان؛ تستخدم محاليله (Mace) في الساحات المغلقة.

CR (دي بنزوكسازيبين dibenzoxazepine) وُضِعَ في الإنتاج عام 1973 بعد اختباره على متطوعي الجيش. وإضافة للمصائص الاعتيادية (السابقة) قد يُحرّض على ارتفاع عابر في ضغط داخل العين intraocular. ويسمح ذوبانه باستخدامه في "مدافع" الماء.

عادة ما تكتم السلطات authority خواص هذه المواد كنهها ولا توجد معلومات هامة إضافية متاحة مسبقاً.

لقد جرى تضمين هذا المقدار الوجيز، لأنه إضافة لمساعدة الضحايا، فإن أكثر الطلاب والأطباء الذين يحسون التصرف قد يجدوا أنفسهم وهم معرضون لدخان CS في عالمنا المضطرب؛ وقد يشعر بعضنا أن من واجبهم تعريض أنفسهم. وتعدّ النقاط التالية مفيدة جداً عند إتباعها:

- ضع قفازات بلاستيكية وحيدة الاستعمال من أجل معالجة الشخص المُعانِي الذي يُحِطُّ إذا ما أُصيبَ الطبيب.
- يهني وضع الملابس الملوثة في حقائب بلاستيكية واغسل الخلد بالصابون والماء. قد يسبب التمسيل بالذّش showering أو الاستحمام bathing عوده الأعراض بإطلاق العامل من الشعر الملوّث. وتُعدّ الحُمَامِي erythema الجلدية اعتيادية، وقد يحدث الإنفاط blistering أيضاً مع التراكيز المرتفعة من CS وCN في الشروط الدافئة والرطبة.
- ينبغي ترك العينين حرتين لترويان نفسيهما؛ قد يُسبب الضغط المرتفع داخل العين زرقاً حاداً acute glaucoma عند ذوي الأعمار فوق 40 عاماً.

CS (chlorobenzylidene malononitrile)، "الغاز" المسيل للدموع) تُعدّ المادة المفضّلة الآن. وهي مادة صلبة تُنثَر كضباب aerosol (قطر جسيماتها 1 ميكرون) بتضمينها في مريخ الألعاب النارية. وقد صارَ مشهد انتشارها مألوفاً عبر التلفزيون. إنها ليست غازاً، بل ضباباً أو دخاناً. تتكدّس الجسيمات وتستقرّ على الأرض في حلال دقائق بحيث لا يُعدّ اختطار التعرّض المطوّل لها خارج الأبواب كبيراً.

تفاوتت التأثيرات وفقاً لتركيز CS الذي يتعرض له الشخص، من حسّ شائك خفيف أو لاذع في العينين والممرات الأنفية إلى الأعراض الأعظمية من سيلان العينين والأنف، وتشنج الحفنين، والدُمعان الغزير والإلعاب، والتَهْوُوع/العُنيان retching وفي أحيان كثيرة القيء، وحرقة الدم والحلق، والسعال والألم القابض gripping في الصدر¹¹.

تحدث الأعراض بسرعة لدى التعرّض (عامل هام من وجهة نظر المُستخدِم) وتختفي بطريقة مثيرة:

يُصاب الشخص المُتعرّض بنزلة grip. ومن ثمّ يتلصّب زفير الدخان بعيداً، أو ينحرف أو يتوقّف تفرغه من القنابل اليدوية grenade، وتبدأ الأعراض بالزوال في الحال. فيرول ألم الصدر في حلال دقيقة أو اثنتين، وتُفْتَحُ العينان على الرغم من بقاء الدُمعان. حيث يتوقّف الإلعاب انزائد والهمار الدموع بعد حوالي خمس دقائق ويعود الشخص إلى طبيعته بعد ربع ساعة من التعرّض¹⁰.

يُعتَرّ الأشخاص المُعرّضون بمقادير صغيرة فقط، ويُقدّر العمر النصفِي 1/2 البلازمي لها بحوالي 5 ثواني.

يصعب استقصاء تأثيرات CS "في الاستخدام الميداني"، لكن استقصي بعضها، ولا يوحد في الوقت الحاضر أي يئنة على معاناة حتى أكثر المشاغبين الدائمين من أي أثر دائم. يبدو الخطر من العجز أو العلة sick قليلاً، ولكن ببساطة، يُحَبَّذُ التَعَقُّلُ في افتراض إمكانية أن يعاني الربويون asthmatics أو المصابون بالتهاب القصبات bronchitics من السّوَرَة exacerbation الساجمة عن التراكيز المرتفعة على الرغم

¹¹ Home Office Report (1971) of the enquiry into the medical and toxicological of .CS, pt II. HMSO, London. Cmdnd

الأدوية المستخدمة في التعذيب والاستجواب وتنفيذ

الحكم القضائي

DRUGS USED FOR TORTURE INTERROGATION AND JUDICIAL EXECUTION

من المؤسف استخدام الأدوية حتى الآن من أجل التعذيب، وكثيراً ما يُنكر استخدامها "للاستجواب" أو "المعالجة بالتبغيز aversion therapy". ولا تُدهشنا صعوبة الحصول على هذه الحقائق، وفوق ذلك، يبدو أن السوكساميثونيوم suxamthonium، ومُحدثات الهلوسة hallucinogens، والنيوبسون، ومضادات الذهان neuroleptics، والأمفيتامينات amphetamins، والأبومورفين apomorphine، والسيكلوفوسفاميد cyclophosphamide قد استعملت للإيلام والتخويف، والتخليط confuse، والإضعاف الضحية كأداة بارعة يمكن استنتاجها. عندما يصبح تعريف النشاط الإجرامي شاذاً perversed في أن يتصنَّ فعاليات الدفاع عن الحرية الإنسانية فإن استعمال الأدوية يُقدَّم تحريضاً على السلوك اللا إنساني. إن من يقوم بهذا الاستخدام، وأياً كان من الأطباء أو غيرهم من الذين ينحرفون في هذا الاستخدام، أو الذين يسمحون لأنفسهم على نحو مضلل بالاعتقاد بإمكانية رصد نشاط الاخرين في حصَم الاهتمام بالضحايا، يجب أن تطارده العدالة بالتأكيد.

قد يوجد جدال في إمكانية تبرير استخدام الأدوية لحماية المجتمع بوساطة اكتشاف الجرائم الخطيرة مثل القتل العمد. لا يوجد شيء يدعى "دواء الحقيقة". بمعنى ضمان حقيقة ما يقوله الشخص. يجب وضع عدم التأكد دائماً في حقيقة البينة المستحصلة بالاستعانة بالأدوية، ومثال ذلك، الثيوبنتون، الذي لا يمكن التيقن به مُستقلاً. ولكن الأشخاص المتهمين المُقتنع براعهم، كثيراً ما يتطوعون في الخصوع لمثل هذه الاختبارات.

وتبقى المشكلة في تبصُر الحقيقة من البهتان.

تستخدم الأدوية في بعض الدول للتنفيذ القضائي لحالات الإعدام، ومثال ذلك توليفات الثيوبنتون، والبولتاسيوم، والكورار curare، التي تعطى في الوريد.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Dawson A H, Whyte I M 1999 Therapeutic drug monitoring in drug overdose. *British Journal of Clinical Pharmacology* 48: 278-283
- Ernst A, Zibrak J D 1998 Carbon monoxide poisoning. *New England Journal of Medicine* 339: 1603-1608
- Evison D, Hinsley D, Rice P 2002 Chemical weapons. *British Medical Journal* 324: 332-335
- Flanagan R J et al 1990 Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil. *Lancet* 335: 454-458
- Fraunfelder F T 2000 Is CS gas dangerous? *British Medical Journal* 320: 458-459
- Hawton K et al 1999 Effects of a drug overdose in a television drama on presentation to hospital for self poisoning: time series and questionnaire study. *British Medical Journal* 318: 972-977
- Henry J A 1992 Ecstasy and the dance of death. *British Medical Journal* 305: 5-6
- Jones A L, Volans G 1999 Management of self poisoning. *British Medical Journal* 319: 1414-1417
- Khan A S, Morse S, Lillibridge S 2000 Public-health preparedness for biological terrorism in the USA. *Lancet* 356: 1179-1182
- Reisman R E 1994 Insect stings. *New England Journal of Medicine* 331: 523-527
- Shannon M 2000 Ingestion of toxic substances by children. *New England Journal of Medicine* 342: 186-191
- Tibbles P M, Edelsberg J S 1996 Hyperbaric-oxygen therapy. *New England Journal of Medicine* 334: 1642-1648
- Yih J-P 1995 CS gas injury to the eye. *British Medical Journal* 311: 276

Nonmedical use of drugs

الاستعمال غير الطبي للأدوية

Social aspects المظاهر الاجتماعية

تسوغ الأهمية الاجتماعية القصوى لهذا الموضوع مناقشته هنا.

علماً بأن جميع الأدوية الطبيعية من مسكنات ومعدرات ومُسمِّقات، وعقاقير الملووسة والمواد التي تبعث على الإثارة قد اكتشفت منذ آلاف السنين وقتل فجر الحضارة... ودرج الإنسان على تسميم نفسه بها منذ العصر الحجري. يوضح وجود نبات الحشيش في زبل مطابخ سكان البحيرة السويسرية أسلوب اكتشاف الإنسان في التاريخ الغابر التقنيات اللازمة لإنعاش نفسه باستخدام العقاقير. فلقد كان هنالك مدمنون قبل ظهور المزارعون¹.

سيتم في هذا الفصل تسليط الضوء على البواعث التي تحمل شخصاً سوي العقل على التوجه للمخدرات لأجل الراحة والتغلب على مشكلات الدات غير المحتملة، وكذلك التطرق لبعض مظاهر الاعتماد على الدواء.

إن الحد الفاصل بين الاستعمال المشروع والاستعمال الخاطئ للدواء غير واضح، ليس فقط بسبب نوعية الدواء ولكن بمقدار كميته ومدى قبول تأثيره في المجتمع سلباً أو إيجاباً. يَبْين أن الأشخاص الطبيعيين يستطيعون تناول الكحول في المناسبات دون وقوع أضرار عليهم، ولكن في حالة وجود الشخصية المعينة أو الظروف المحيطة غير الملائمة قد يندفع الكثيرون إلى استخدام الكحول للتسرية عن حالهم مما يؤدي بهم إلى الركون على الكحول نفسياً وبدنياً. ول سوء الحظ فإن

الملخص

يمثل الاستعمال غير الطبي للأدوية مشكلة اجتماعية ذات مظاهر فارماكولوجية هامة

- للمظاهر الاجتماعية.
- حوافز الفرد.
- نزح صفة التجريم والمشروعية.
- الاعتماد.
- الأدوية والرياضة.

التبغ

- الاعتماد.
- فارماكولوجيا النيكوتين.
- آثار للتدخين المزمن.
- البدء بالتدخين والاقلاع عنه.
- التدخين السلبي.

الكحول الإيثيلي (الإيثانول)

- الفارماكولوجيا.
- قيادة السيارة والكحول.
- الاستهلاك المزمن.
- السحب.
- الحمل.
- الردع الفارماكولوجي.

المسكنات النفسية Psychodysleptics

- الخبرة مع المسكنات النفسية.
- المواد الفردية ولاسيما الحشيش.

المنبهات stimulants

- الكوكايين.
- الأمفيتامينات.
- الميتيل كراتينات (الكافيين، القات)، الجينيسينغ.

¹ Huxley A1957 Annals of the York Academy of Sciences 67- 677

استعمال الدواء ليس مشكلة دوائية فقط في المقام الأول، إنما هو مشكلة اجتماعية ذات مظاهر دوائية مهمة.

والمسألة الأخرى هل بالإمكان وضع حد للاستعمال العلاجي والاستعمال غير العلاجي لعقار يستعمل أساساً للعلاج؟ يتساءل بعضهم إن كان وضع الحد ممكناً فهل هنالك ضرورة لوضعه؟ وقد سُلِّط الضوء على هذا الموضوع باستعمال مضادات الاكتئاب (من فصيلة SSRI) مثل دواء فلوكتستين (Prozac) الذي لا يعالج الاكتئاب، بل يرفع الروح المعنوية يجعل الشخص يشعر بتحسُّس فوق حالته الحقيقية (راجع "الاستعمال غير الطبي للدواء" أدناه).

بعض المصطلحات المستخدمة

SOME TERMS USED

القابلية للمعاورة Abuse potential تتعلق قابلية سوء الاستعمال بمقدرة الدواء على إحداث تفريغ سريع وقد تكون هذه المقدرة إحدى خصائص الدواء نفسه. (الأفيطامين والهيروين" يحدثان مفعولاً سريعاً في حين أن مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات لا تحدث مثل ذلك المفعول السريع). وترتبط هذه المقدرة بطريقة الإعطاء، وذلك على الترتيب التنازلي الاستنشاق، ثم الحقن الوريدي، العضلي، الحقن تحت الجلد، ثم عن طريق الفم.

معاورة المخدرات² Drug Abuse يعني الإفراط "بالمقاييس الاجتماعية" في الاستعمال غير الطبي أو الاجتماعي للدواء.

الاستعمال غير الطبي للدواء Nonmedical Drug use، إن كل استعمال للدواء غير مقبول طبياً، يمكن أن يكون المصطلح المفضل للمعاورة "abuse" أما الاستعمال غير الطبي فيعني الاستعمال المستمر أو العرضي للدواء من قبل الأفراد بإرادتهم الحرة أو تحت الشعور بالإكراه لتحقيق

² تبنّت منظمة الصحة العالمية تعريف اتفاقية الأمم المتحدة حول الأدوية النفسية التأثير psychotropic (1971). التي تسمى معاورة الدواء واستعمال المواد النفسية التأثير بطريقة "ترسّح مشكلة صحية واجتماعية عامة". تصرّف منظمة الصحة العالمية سوء الاستعمال بأنه استعمال المواد النفسية التأثير بطريقة تحدث مشكلة صحية عامة أو مشكلة اجتماعية.

عافيتهم أو ما يعتقدون بأنه عافيتهم.

عادة ما تقسم الأدوية المستعملة للأغراض غير الطبية إلى مجموعتين ثقيلة وخفيفة:

الثقيلة Hard. هي الأدوية التي لها القابلية لتحطيم الشخص كعضو فاعل في المجتمع، بإحداث الاعتماد النفسي. وفي حالة مضطربات الجهاز العصبي المركزي بإحداث الاعتماد البدني أيضاً. وتتضمن هذه المجموعة الهيروين والكوكايين.

الخفيفة Soft. هي الأدوية التي لا تحدث الاعتماد عادة، ولكن يحدث الاعتماد النفسي أحياناً ويحدث حدوث الاعتماد البدني وإن وجد فهو ضعيف إلا في حالات الجرعات الكبيرة من المثبطات مثل الكحول. تتضمن هذه المجموعة المسكنات والمهدئات والأفيطامينات والحشيش وعقارات الهلوسة والكحول والتبغ والكافيين.

يفشل هذا التصنيف في التعرف على الاختلافات الفردية في استعمال الدواء. فقد يتناول الفرد مثلاً جرعات كبيرة من الكحول تؤدي لإعاقة خطيرة وتحدث اعتماداً بدياً خطيراً يؤدي للاختلاج convulsion في حالة الإقلاع المفاجئ لهذا الشخص. لذا يعدّ الكحول دواءً ثقيلاً hard. ولكن ثمة أعداد كبيرة من الناس يعتمدون عليه اعتماداً نفسياً معتدلاً ويحافظون على وضعهم الطبيعي في المنزل أو المجتمع.

الاستعمال الثقيل Hard Use للدواء هو الاستعمال الذي يحدث فيه الدواء موقعاً مركزياً في حياة الإنسان. أما الاستعمال الخفيف فهو الاستعمال العرضي. تساعد هذه المصطلحات في تمييز الحال. إذاً إن ما يصنّف ليس الدواء ولكن أثر الدواء على الفرد أو الطريقة التي يتناول بها الدواء.

الاعتماد على الدواء Drug dependence (راجع أدناه).

الإدمان Addiction. استخدم مصطلح "الإدمان" أو "المدمن" في هذا الكتاب لأنه مصطلح ملائم، وهو يشير لأخطر أنواع الاعتماد على الدواء. وتسيطر على حياة الإنسان اليومية رغبة جامحة تجبره على تعاطي الدواء. وتحدث هذه الحالات مشكلات كثيرة. ولكن استخدام مصطلح

ولا شك بأنّ الناس الذين لديهم تركيبة ذهنية متشابهة ويمارسون نشاطات غالباً ما تكون غير قانونية يتجمعون في تشكيلات محكمة النسيج بغرض الدعم المتبادل والشعور بالانتماء لمجتمع خاص، وهذا قلماً يعدّ "ثقافة culture" وعندما تقبل المجموعة التي تستعمل الأدوية على أنها شريحة ذات ثقافة معينة فإن من المشكوك فيه أن تكون الأدوية مرتكراً لأفكارهم، وتوسع استعمال الأدوية في توجهاتهم. ولكن الادعاءات بأن تجربة الدواء ذات قيمة للفرد والمجاعة لابد من التحقق عنها بمقياس الفائدة لهما جميعاً، ويعتد بحكم الفرد المعنوي وحده ولكن لابد من موافقة الآخرين. أمّا نتائج استعمال الدواء بطريقة مشروعة أو غير مشروعة فلا تشجع على السعي لعمل تجريبي واسع في هذا المجال.

هنالك ادعاءات بأن الأدوية توفر تجربة عيبية ويمكن تعريفها على أنها مجموعة مشاعر بالتوحد (مع الطبيعة أو الله سبحانه وتعالى) وبأنها تجربة تفوق الوصف (تجربة ليس في مقدور الشخص التعبير عنها، المرح، السلام، القدسية) والمعرفة (نظرية ثاقبة لحقائق الحياة والقيم والاشراقات) والتسامي (في القضاء والزمن).

وعندما ما تحدث هذه الحالات يبقى السؤال، هل نجربنا هذه الحالات عن الحقيقة خارج الشخص أم فقط عن خيال الشخص الذي حاض التجربة. لا تعدّ التجربة العيبية أثراً للديناميكيا الدوائية المرتبطة بمقدار الجرعة لأي عقار ولكن يعتمد حدوثها على مجموعة عوامل مثل: شخصية الفرد ومزاجه وبيئته المحيطة وتهيئته لذلك الأثر، وإن العقار يساعد ولا ينشئ التجربة وقد يساعد العقار في إحداث التجربة السارة وغير السارة. وليس غريباً أن تحدث التجربة العيبية عن طريق عدد مقدّر من الأدوية التي تغيب الوعي، ومثال هذه الشطحات أو التهويمات كما يلي:

"شعرت في البداية كأنني في حالة خلو ذهن كامل مع رؤية أكيدة بما يحدث في الغرفة حولي، ولكي كنت في حالة فقدان حاسة اللمس، فكرت أنني قريب من الموت عندما أصبحت روحي فجأة مدركة لله الذي يتعامل معي ويتولاسي، ويتحدث إلى بصورة خاصة وكحقيقة ماثلة. لا أستطيع التعبير عن الابتهاج العامر "الشطح أو التهويم" الذي

الاعتماد على الدواء أفضل ويحسم الجدل إذ إن بعض الأدوية تسبب الإدمان ويؤدي بعضها الآخر لمجرد تشكل العادة Habit forming. إن الاستعمال غير الطبي للدواء له شكلان رئيسان:

- الاستعمال الدائم عند وجود اعتماد حقيقي على الدواء ومثال ذلك: الأفيونيات Opioids والكحول، ومشتقات البنزوديازيبين.
- الاستعمال المتقطع أو العرضي بمرض الانتماش ومثال ذلك عقار الشطح أو الوجد "ecstasy" وعقار الهلوسة LSD، والكوكايين والحشيش، والمذيبات، أو بغرض تفريح الشدة، مثلاً، الكحول.

قد يمارس هذان النوعان من الاستعمال من قبل الشخص نفسه، وتستعمل بعض الأدوية بالطريقتين مثل الكحول، وعقار الشطح أو الوجد Ecstasy، وعقار الهلوسة LSD والحشيش.

تتمثل الدوافع للاستخدام غير الطبي أو بدون وصفة طبية للدواء فيما يلي:

- تفريح القلق والضغط النفسي والمشكلات النفسية الخاصة. والهروب من الحقائق القاسية ولتسهيل العلاقات الاجتماعية.
- البحث عن معرفة الذات ومعنى الحياة بما في ذلك الدين وتقديس التجربة، وكذلك تقدير الجمال والإبداعات الفنية، والجنس والعلاقات المخلصة وغير الزائفة للحصول على معنى الانتماء.
- التمرد أو الشعور باليأس من القيم الاجتماعية التقليدية والبيئة المحيطة. والخوف من فقدان شيء ما والتوافق مع الوسط الاجتماعي "ولاسيما وسط الشباب".
- الهزل أو اللهو والاسماع، والإثارة والفضول "ولاسيما وسط الشباب".

حوافز الفرد Rewards for the individual

لا يَرَجَح أن يكون للكيمياويات دور مركزي في الثقافة الابتنائية constructive، ولا يوجد ما يدعم ذلك بطريقة مقنعة أن يكون للكيمياويات أدواراً مركزية في الثقافة المخربة،

شعرت به³.

الهيروين والكوكايين والأمفيتامين بما في ذلك عقار الشطح "Ecstasy". يميل الذين يبقون أحياء إلى تقليل تناول أو الإقلاع عن الاستعمال الكثير عندما يصلون إلى منتصف العمر.

- تحت 16 عاماً: المشتقات الطيارة مثل: مذيبيات الغراء، البخاخات الضبابية والدهانات البخرة "بالحرارة"، المذيبيات، استنشاق الغراء.
- متفرقات: أي دواء أو توليفة من الأدوية التي تسبب نذل الوعي، أو أي مجموعة أدوية مشهورة في غياب الوعي قد يكون لها رواج محلي مهما كان عارضاً مثل الأدوية المستعملة لعلاج الشلل الرعاشي وضباب (Aerosols) الربو "asthma".

نزع صفة التجريم والمشروعية

Decriminalisation and legalisation

يجري القرار بقبول أي دواء في الممارسة الطبية بعد تقييم مأمونيته safety في ضوء نفعه efficacy. يجب أن تطبق هذه القاعدة نفسها على الأدوية للاستعمال غير الطبي أو الاجتماعي. ولكن يصعب تطبيق المعايير العلمية المعتادة للحاجة على هذه الحالات. ولقد أشرنا إلى الأسباب التي تدفع الناس لاستعمال الأدوية لأغراض غير طبية آنفاً، ولكن كل تلك الأسباب ليس لها وزن إذا اتضح أن لها مخاطر وخيمة على الأفراد⁴ أو المجتمع بسبب الاستخدام العارض أو المتصل، ويمكن بشيء من الحصافة والتدبير العادي تحديد تلك المخاطر بعناية قبل اتخاذ أي قرار بشأن التشريعات التي يجب سنها.

مما لا شك فيه أن فئة أناس كثيرون يرون صواباً أو خطأ أن استعمال الحشيش بصورة فردية بل استعمال الأدوية الأخطر بعدد شأناً خاصاً وعلى القانون أن يمنحهم هذه الحرية. أما تلاشي الطلب على هذه الأدوية بالتعليم أو بالتهديد فيكاد يكون معدوماً. يؤدي تطبيق القوانين الصارمة التي لا تجد قبولاً عند الجمهور لجرائم العنف والفساد وسط الشرطة

⁴ لا يُنْتَلِ الخطر على الفرد شأناً شخصياً فحسب عندما يكون له نتائج على المجتمع أيضاً.

حدثت هذه التجربة في القرن التاسع عشر عن طريق استعمال مادة الكلوروفورم الذي كان يستعمل كمخدر عام، ولكنه نُزِكَ لأنه منبسط للقلب وله سمية على الكبد.

ليس هنالك أي برهان على أن الأدوية يمكن أن تحدث تجربة تتعدى اختبار النتائج بمعنى أن الأدوية تكون لها فائدة للفرد والمجتمع. بصراحة ثمة احتطار في كون التجربة غاية في حد ذاتها أكثر من كونها وسيلة للتطور والنمو.

الخلاصة CONCLUSION

يمكن تلخيص أغراض الاستعمال غير الطبي للأدوية النفسية التأثير كما يلي:

- للاسترخاء والترفيه وإزالة الضغوط النفسية والقلق والاكتئاب. وربما يكون الاستخدام المعتدل لبعض الأدوية غير المسكرة مقبولاً في بعض المجتمعات.
- للتجربة الروحية القيمة: ولكن هذا التبرير مشكوك فيه بصورة كبيرة.
- كأساس ثقافي بمعنى أن تكون أو يجب أن تكون تجربة تناول الدواء محورية في تشكيل حياة الفرد أو المجتمع، ولكن هذا الادعاء يفقد المصداقية.
- للحصول على انتعاش قوي وهذا خطر جداً.

النمط العام للاستعمال

GENERAL PATTERN OF USE

ليست التقسيمات ثابتة ولكنها تتغير حسب الموضة Fashion.

- كل الأعمار: الكحول والتبغ والاعتماد المعتدل على المنومات والمهدئات والاستعمال العارض لعقار الملوثة L.S.D والحشيش.

- الأعمار من 16 - 35 عاماً: الأدوية الثقيلة Hard ولاسيما

³ مُقْتَسَب عن James W (1902) Varieties of religious experience Longmans, Harlow، والكثير من الطبقات اللاحقة لهذه المصادر الكلاسيكية. راجع كذلك Leary T (1970). The politics of ecstasy Mac Gibbon and Kee, London. Other edition, USA.

الاعتماد النفسي

PSYCHOLOGICAL DEPENDENCE

يحدث هذا مع كل دواء يبذل الوعي مهما كان غريباً مثل: المسكرين (الفصل 21) وبعض الأدوية التي تؤثر على الوعي بجرعات مثل: المسكنات غير المخدرة، والمسهلات ومدرات البول؛ تحدث هذه الأخيرة مشكلات إمراسية نفسية أكثر من كونها مشكلات فارماكولوجية نفسية.

قد يحدث الاعتماد النفسي من قرص أو حقنة واحدة بغض النظر عن محتواها أو نوعية الدواء. لا يتطلب الاعتماد النفسي الخفيف أن يكون الدواء ذا تأثيرات نفسية مهمة، ولكن اعتقادات الشخص بما يحدثه الدواء هي الأهم. إذ إن الاعتماد على المسهلات ومدرات البول يحدث عند الأشخاص الذين يتألم هاجس الخوف من السمّة. نحن جميعاً معتمدون على الطعام ولكن بعضنا يكسب تدريجياً اعتماداً عاطفياً رباكل بشراسة أو العكس. والنشاط الجنسي يخلطه الفريدة من الشد والاسترخاء قد يصبح لبعض الناس حالة قسرية أو إدماناً.

الاعتماد البدني والتحمل

PHYSICAL DEPENDENCE AND TOLERANCE

يشير الاعتماد البدني والتحمل إلى أن تبدلات تكيفية قد حدثت في أنسجة الجسم بحيث تصبح هذه التبدلات في حال السحب المفاجئ للدواء دون مقاومة، مما ينتج عنه رد فعل ونشاط زائد. أما الاكتشاف بأن الجهاز العصبي المركزي يستخدم مواداً مشابهة للمورفين (الندومورفين endomorphine، دينورفين dynorphins) كنواقل عصبية بين الخلايا العصبية فقد أعطى توضيحاً أن إعطاء أفيونيات خارجية قد يؤدي، إلى تثبيط إنتاج الأندومورفينات عن طريق آلية الارتجاع Feed back. وعندما يسحب إعطاء الأفيونيات الخارجية فجأة يؤدي ذلك إلى نقص مباشر في الأفيونيات الداخلية وهذا يسبب متلازمة السحب.

قد ينتج التحمل tolerance من استجابة تعويضية كيميائية حيوية من خلايا الجسم لتعرضها المستمر للأفيونيات. وباحصار فإن الاعتماد البدني والتحمل قد يتبعان عملية

ويؤدي إلى العزل والإبعاد للأشخاص المعقولين الذين ربما يكون لهم أثر هام في تماسك المجتمع.

على الرغم من أن القوانين المكتوبة غالباً ما تكون غير مرنة، وتجمع ما كان من الأفضل أن يفرق. فإن التمييز القضائي غير الرسمي في ظل القانون الحالي قد يسمح بمزيد من التحريب بخلاف ما يسمح به الجدل القانوني الحالي. من المعروف أن التوجه غير المنظم والذي قد يكون مناسباً في الوقت الحاضر لا يفي بمطالب الرأي المتهور بالترحيص أو المنع.

ثمّة اقتراح للحشيش وربما للهروين بحيث لا تكون هنالك عقوبة على امتلاك كميات صغيرة للاستعمال الشخصي "نزع صفة التحريم مقابل المشروعية" وتبقى العقوبات الجنائية على المروجين، ويطبق هذا التوجه بطريقة متزايدة وغير رسمية.

لا أحد يعلم ماذا يحدث لو أن إنتاج الأدوية الرئيسية وتوزيعها واستخدامها مثل (الهروين، والحشيش والكوكايين) قد رُخصت مثل الكحول والتبغ، (مع ضوابط ضعيفة في البيع). ثمّة أشخاص صدموا بشرور التجارة غير القانونية، يعتقدون أن المشروعية قد تحسن الوضع. وما زال الجدل مستمراً حول أنواع الشرور على الفرد والمجتمع التي يمكن تحملها وكيف يمكن موازنتها مع بعضها.

الاعتماد Dependence

الاعتماد على الدواء Drug Dependence هو حالة تنشأ من تكرار تعاطي الدواء أو تعاطية باستمرار مما ينتج عنه ضرر للعرد وأحياناً للمجتمع. ويشعر الشخص برغبة واحتياج أو اضطراب للاستمرار في تناول الدواء، ويشعر بالسقم إذا حرم منه فجأة (متلازمة الامتناع أو السحب Abstinence or Withdrawal Syndrome).

- يمكن وصف الاعتماد على الدواء كما يلي:
- الاعتماد النفسي: الذي يظهر أولاً؛ ثمّة ضيق عاطفي عند سحب الدواء.
- الاعتماد البدني: ويصاحب الاعتماد النفسي في بعض الحالات؛ ثمّة اعتلال بدني عند سحب الدواء.
- التحمل: لا بد من زيادة الجرعة للحصول على الأثر نفسه.

- تحمّل متصالب مع الكحول، والكلورال، والميروبات، والخلوتيتيميد.

نمط الأمفيتامين Amphetamine

- اعتماد نفسي وخيم.
- اعتماد بدني خفيف: يظهر الاضطراب النفسي "الدهان" أثناء الاستعمال.
- يحدث التحمّل Tolerance.

نمط الحشيش Cannabis type

- الاعتماد النفسي موجود.
- الاعتماد البدني مشكوك فيه "لا توجد الصفات المميزة لتلازمة الامتناع.
- يحدث التحمّل Tolerance.

نمط الكوكايين Cocaine type

- اعتماد نفسي وخيم.
- اعتماد بدني وخيم.
- التحمّل خفيف (إلى حد معين من التأثيرات).

نمط الكحول Alcohol type

- اعتماد نفسي وخيم.
- يظهر الاعتماد البدني مع الاستعمال الثقيل hard والمطوّل.

اعتماد تصالب مع المسكنات "المركبات الأخرى"

نمط التبغ Tobacco type

- الاعتماد النفسي موجود.
- الاعتماد البدني موجود.
- التحمّل خفيف.

نمط الأمزجة Drug Mixtures: أمزجة باربيتورات -

- أمفيتامين تحمّل تدلات وصفية للمزاج لا تحدث مع أي دواء بمفرده.
- الاعتماد النفسي قوي
- يحدث الاعتماد البدني.
- يحدث التحمّل.

استجاب تكيفي مع احتلال كبير ومستمر لمستقبلات الأفيون، وقد يحدث تغيرات شبيهة مع انتقال غابا GABA التي تكتنف البنزوديازيبين.

ينتج التحمّل تبدلات استقلالية أيضاً (مخ نحرى الإنزيمات) أو التكيف في وظائف الأعضاء أو السلوكيات لآثار الدواء مثل الأفيونيات. أما الاعتماد البدني فيتنامي ويتطور كثيراً مع مثبطات الجهاز العصبي المركزي، وقد يكون ثانوياً أو غير موجود مع الأدوية المنبهة.

وعادة ما نجد اعتماداً مشتركاً بين أدوية لها مجموعات كيميائية متشابهة، وفي بعض الأحيان غير متشابهة مثل الكحول والبنزوديازيبينات.

ثمة خطورة في التحريب الشخصي كما أشار مدمن أمريكي إلى ذلك "يعتقد الجميع أن يأخذوا جرعة واحدة فقط للبهجة ولكن الجرعة الأولى تضلّك في المصيدة أو الشرّك"⁵. للأسف لا يستطيع الأشخاص أن يقرروا بأنفسهم أن اعتمادهم على النواء سيكون معتدلاً.

أنماط الاعتماد على المخدرات

TYPES OF DRUGS DEPENDENCE

توصي منظمة الصحة العالمية بتصنيف الاعتماد على المخدرات بحسب النمط عند المناقشة المستفيضة.

نمط المورفين Morphine Type

- اعتماد نفسي وخيم.
- اعتماد بدني وخيم ويظهر بسرعة.
- تحمّل متصالب مع الأدوية ذات القرابة.
- يجرّض دواء النالوكسون مُتلازمة الامتناع.
- يحدث عقار نالوكسون متلازمة الامتناع.

نمط الباربيتورات Barbiturate type

- اعتماد نفسي وخيم.
- اعتماد بدني وخيم جداً ويظهر بالتدريج بجرعات عالية.
- التحمّل أقل ظهوراً من نمط المورفين

⁵ Maurer D W, Vogel V H 1962 Narcotics and narcotic addiction. Thomas, Springfield

أمزجة هيروين كوكايين: صفات مشابهة.

طريق إعطاء الدواء والتأثير

ROUTE OF ADMINISTRATION AND EFFECT

عند إعطاء الدواء بالحقن الوريدي أو الاستنشاق فإن تركيز الدواء في الدم يكون أعلى من تركيز الدواء في حالة تناوله بالفم، وهذا يفسر البهجة السريعة أو الطرب التي يذكرها المستخدمون للدواء والتي يطلبها الكثيرون والتي يشبهونها باللذة الجنسية أو أكثر. وأما حماية المطاف فهي الموت. وعندما يسمع بعض المدمنين أن شخصاً مات بسبب جرعة زائدة يبحثون عن المروج، لأنه من الواضح في تقديرهم أنه يبيع "سلعة جيدة".⁶ ويتعرض المدمنون الذين يعتمدون على مصادر غير شرعية بالتأكيد لمُدَّهم بأدوية مخففة أو لا مفعول لها وبأسعار كبيرة. إن المدمنون الأمريكيين الذين زاروا المملكة المتحدة وكانوا يعتقدون أنهم معتادون على جرعات عالية من الهيروين، تعرضوا للتسمم عندما أعطوا "ربما لأول مرة" الهيروين النقي في عيادة رسمية في المملكة المتحدة لمعالجة الاعتماد على الهيروين.

إمداد الأدوية للمدمنين

SUPPLY OF DRUGS TO ADDICTS

يسمح في المملكة المتحدة بإمداد الأدوية المدرجة في القائمة الرسمية بمجموعة من الأفيونيات والكوكايين بغرض رعاية المدمنين في نطاق قانون محدد وصارم. يبلغ الطبيب المعالج وزارة الداخلية، ويحتاج الطبيب في حالة بعض الأفيونيات والكوكايين إلى رخصة خاصة. يؤمل من هذا الإجراء أن يحد من توسع السوق غير المشروعة وما يصاحبها من جريمة ومخاطر على الصحة من استخدام إبر وحقن ملوثة. أما الهدف فهو الإبقاء على الشباب "عادة ما يصعب فطام المدمنين" في صحة معقولة لحين تغلبهم على الاعتماد على الدواء (في فترة حوالي 10 سنوات).

وليس هنالك في الوقت الحاضر - عند وصف أدوية مخفونة - أي طريقة لمعرفة مصداقية المدمن حول حاجته

الدقيقة من الهيروين أو أي عقار، وتحدد الجرعة من قبل الطبيب، فإذا ما وُصف الدواء حسب إفادات المدمن فسينجم عن ذلك حصول المدمن على أكثر من احتياجه وبيع الريادة، مما يسبب أحياناً دخول مستخدمين جدد ولقد ابتكر إعطاء دواء الميثادون methadone بالفم أو الأفيونيات الأخرى للمحافظة على المدمنين، من أجل التغلب على هذه المشكلة.

معالجة الاعتماد TREATMENT OF DEPENDENCE

سحب الدواء Withdrawal of the drug. على الرغم من أهميته الواضحة إلا أنه سيكون الخطوة الأولى في رحلة طويلة وغالباً ما تكون محبطة، تنتهي بإعادة تأهيل نفسي واجتماعي في "مجتمعات علاجية". قد يعطى مدمن الهيروين الميثادون كجزء من برنامج تدريجي لسحب العقار "الهيروين"، لأن هذا العقار له مفعول طويل الأجل، والذي يمنع وصول الأفيونيات لمستقبلات الأفيون، وإذا حدث أن تناول المدمن "في حالة الضعف" الهيروين فإن هذه البهجة والطرب يحجبان. وأما الظواهر البدنية الحادة التي تصاحب الإقلاع عن تناول كميات كبيرة من الكحول فيمكن تخفيفها باستخدام دواء الكلورديازيبوكسيد في جرعات متناقصة لمدة 4 - 6 أيام. ويمكن معالجة النشاط الزائد المتحاشس والمستقل باستخدام محصر مستقبلات الأدرينالين من نوع بيتا (الكلونيدين) (راجع السحب المفاجئ للأدوية).

المداومة (الصيانة) والتكس Maintenance and relapse

يعالج المدمنون الذين يصابون بانتكاسة ولكنهم يعيشون حياة طبيعية في بعض الأحيان بتوفير أدويتهم تحت الإشراف الطبي. ولا يمنع القانون في المملكة المتحدة من ذلك (راجع أعلاه)، وهذا المساق الذي يشير لفقدان الأمل من الشفاء يجب ألا يلجأ إليه إلا في حالة التأكد أن الشفاء مستحيل. ويمكن وصف دواء أقل خطورة بطريق أقل خطورة كبديل، مثل دواء الميثادون بالفم بدلاً من الهيروين بالوريدي. لا يتغلب المدمنون عن الحقن الوريدي إلا على مضض لأنه أعطاهم أو مازال يعطيهم البهجة السريعة، ولذلك فهو المفضل.

⁶ Bourne P1976 Acute drug abuse emergencies. Academic Press, New York.

التصعيد Escalation

تبدأ أعداد متفاوتة من الناس بالحشيش ويتجهون عملياً بالهروين. إن هذا الميل المتقري من الاستعمال الخفيف soft العَرَضِي إلى الاستعمال الثقيل hard المتواتر للأدوية، عندما يحدث، فإنه يعود إلى عوامل نفسية أكثر منه إلى تأثيرات الدواء رغم إسهام الإيجابية المتزايدة الناجمة من استعمال الحشيش.

تخفيف التصعيد De-escalation يحدث هذا أيضاً عندما يتحرر المستخدمون من أوهام الأدوية وقد يستغرق ذلك فترة 10 سنوات.

مُصمَّم الأدوية "Designer Drugs"

يعني هذا الاختيار المؤسف لهذا المصطلح أدوية ناتجة عن تخوير جزئي في بعض المواد الكيميائية، ويقوم به كيميائيون مهرة ذوو ميول إجرامية، بغرض الربح. نتج عن تخوير دواء الفنتانيل Fentanyl مركبات لها فاعلية غير عادية.

قام مدمن عمره 23 عاماً في محاولة لإنتاج بيثيدين pethidine حاصر به في عام 1976م وذلك بتخليق مختصر، وقام بحقن نفسه بمركبين، تم التعرف عليهما لاحقاً، وبمساعده وجد أنهما متقاربين، وأحدهما عقار MPTP (مثل فينيل تراهيدروبيريدين)^{8,9}. وأصيب ذلك الشخص بعد ثلاثة أيام من تعاطي الدواء بالشلل الرعاشي (متلازمة باركنسون) واستجاب للمعالجة بالليفودوبا Levodopa. تتلف مادة MPTP انتقائياً الخلايا الحاملة للملانين melanin في المادة السوداء substantia nigra. وحدثت حالات مماثلة من استعمال ما يتوهم أنه هروين. تستخدم مادة MPTP منذ ذلك الوقت في البحث التجريبي لمرض الشلل الرعاشي parkinsonism، ويمكن تخيل ما يحمله المستقبل للأفراد والمجتمع في هذا المجال فقط.

معاورة المادة للطيارة Volatile substance abuse

يستشق طالبوا إشباع النفس أيضاً أي مادة طيارة قد تؤثر على الجهاز العصبي المركزي. تتضمن هذه المواد، المواد

الألم الوخيم عند مدمن الأفيونيات Severe pain in an opioid addict يكون مشكلة خاصة. إذ إن الأفيونيات ذات النجاعة العالية قد تكون غير فعالة (التحمل)، أو قد تكون النتيجة جرعة مفرطة؛ الأفيونيات ذات النجاعة الخفيفة ليست غير فعالة فحسب وإنما قد تؤدي لظهور أعراض السحب ولا سيما إذا كان لها أثر مُناهض، مثل البنتازوسين. وهذا يترك خياراً وحيداً هو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAID مثل الإنسوميثاسين والنيفوبام nefopam (الأخير ليس من مجموعة الأفيونيات أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAID).

معدل الوفيات Mortality

يكون معدل الوفيات عالياً في أوساط صفار السن الذي يستعملون بصورة غير مشروعة وعن طريق الحقن الوريدي (الهروين ومشتقات البنروديازين والأمفيتامين). تحصل الوفاة إما تناول جرعة مفرطة أو عن طريق التهاب الكبد، أو الإيدز، أو عن طريق إلتان الدم، أو العرغرية أو التهاب شغاف القلب، أو الكزاز أو انسداد الرئة الذي ينتج عن استعمال مواد ملوثة تستخدم دون احتياطات تمنع التلوث (وتخفف برامج توفير المعدات النظيفة هذه المشكلة). يحمل مهروبو الهروين أو الكوكايين الدواء في رُزم (أكياس بلاستيكية) يتم بلعها أو إدخالها في المستقيم، وليس غريباً أن تكون نتائج تسرب محتويات الرُزم داخل الأمعاء قاتلة⁷.

⁷ أصيب رجل عمره 49 عاماً بالمرض بعد رحله طويلاً دولية. أظهرت الصورة الشعاعية للطن عديداً ضحماً من المصنومات (الرُزم) packagest الكروية في سبله المعدي المعوي، وقد أشبه بحشو packing احسم بالمهربات ولما كان لم ينفوُظ فقد أعطى البارابين السائل. فنشأ لديه رجمان بطيسي وصاب. أظهر الفحص بعد الموت أنه كان قد ابتلع أكثر من 150 رزمة صغيرة من اللاتكس latex packets، تحتوي كل منها 5 غرامات من الكوكايين، مما يجعل الإجمالي 1 كيلو غرام تقريباً (الجرعة القوية القاتلة 3 - 1 غرام). وبما يكون البارابين السائل قد ساهم في هذا الموت إذ يُذيب الربب المعدني اللاتكس. يعني استخدام المورييتول أو اللاكتوز lactulose مع المعجك للتشيط (المُعَل) activzted charcoal لإزالة الرزم packages، أو الجراحة عند وجود علامات التسمم. (Visser L et al., 1998 DO not give liquid paraffin to packers Lancet 352: 1352)

⁸ Williams A1984 British Medical Journal 289: 1401 - 1402

⁹ Davis G C et al 1979 Psychiatry Reserch 1:249

والاحترام الشخصي أو القومي هي سبب التصميم على الفوز بأي ثمن. تستخدم الأدوية أو العقاقير لتعزيز الأداء، ولكن الفاعلية غير موثقة. قد يكون كشف الدواء صعباً إذا كانت الأدوية أو مستقلباتها Metabolites شديدة الشبه أو متماثلة مع مواد موجودة في الجسم، أو عندما يكون إيقاف الدواء ممكناً قبل الحدث الرياضي دون أن يكون هنالك فقدان ظاهر للفاعلية. ومثال ذلك: مشتقات الستيرويدات الابتنائية Anabolic Steroids (ولكن كبت إنتاج الهرمونات الالغندائية trophic الداخلية المنشأ يمكن قياسه ويفيد في التعرف على الحالة).

تعزيز الأداء أو الإيجاز

PERFORMANCE ENHANCEMENT

يتم فيما يلي توضيح الأساليب التي تستطيع الأدوية تعزيز الأداء في العديد من أنواع الرياضة. لا ريب أن هذه الأدوية محرمة من قبل السلطات "اللجنة الدولية للألعاب الأولمبية I.O.C والمفوضية الطبية والهيئات الحكومية للألعاب الفردية".

إن وزن الجسم والقوة البدنية هي المحددات الأساسية في ألعاب القوى strength sports "رفع الأثقال، والتجديف والمصارعة" وأما العناصر الابتنائية Anabolic agents مثل: كلنبتروول Clenbuterol (ناهض المستقبلات بيتا الأدرنالية)، وأندروستين ديون Androstenedione، ميثانديونون Metha-ndienone، ناندرولون Nandrolone، ستانوزول Stano-zolol، والتستوستيرون Tesrosterone فهي التي إن أعطيت مع وجبة غنية بالبروتين مع الرياضة فتؤدي لزيادة وزن العضلات ولكن ليس بالضرورة زيادة القوة. لمة إدعاء بأن هذه الأدوية تسح بالمزيد من الصارين العنيفة دون حدود، تمزق عضلي. قد تظهر في حالات نادرة أحداث العنف في أوساط الرياضيين المعروفة بغيظ الستيرويد roid [steroid] rage. تستخدم الجرعات الكبيرة مع أخطارها على الكبد (السرطان tumors، الركودة الصفراوية cholestaatic) ولاسيما إذا تم تناول الدواء لمدة طويلة، وهذا لا يرحر الرياضيين قطعاً، ولكن يميلون أكثر لأن يأخذوا بصورة جدية

اللاصقة Adhesives وشم الغراء (glue - niffing) ومذيبيات الأصباغ، والمواد البترولية، وطلاء الأظافر، والضمائبات Aerosol المضغوطة، وغاز سائل البيوتان Butane Liquid Gas (يؤدي هذا الأخير لتحديد الخنجر مما يؤدي إلى استنشاق الطعام أو الشراب أو محتويات المعدة أو سائل البيوتان نفسه مما يؤدي إلى إغراق الرئتين). يمكن أن تتحول حتى الأجزاء الصلبة من الدهانات أو لمارع الأحذية إلى مادة طيارة إذا وضعت على النار. تستعمل هذه المواد من قبل الأطفال ولاسيما أطفال المدارس بسبب سهولة الحصول عليها في المنزل أو المتاجر العادية أو عقاقير الشوارع، مع أن الوضع بدأ يتغير لأن المروجين صاروا يصطادون الصغار. تتضمن آثار هذه المواد على الجهاز العصبي المركزي الإرباك، والهلوسة والرنج ATAXIA وعدم القدرة على تنسيق الحركات العضلية الإرادية، والإغماء، والتشنج وفشل الجهاز التنفسي، وتؤدي إلى تلف الكبد، والكليتين، والقلب والرئتين. قد يحدث الموت القلبي المفاجئ بسبب زيادة حساسية القلب للكاتينول أمينات الداخلية Endogenous catecholamine. إذا وضعت المادة في كيس بلاستيك ليأخذ منها المستخدم نفساً عميقاً أو إذا تم رشها في مكان ضيق مثل "خزانة ملابس" فقد يكون الخطر شديداً.

حالة: أقدم طفل عمره 17 عاماً على استعمال كيس بلاستيكي وعلبة محاج للشعر. أطلق بخاخ الشعر داخل الكيس ثم وضع المراهق فمه في الجزء المفتوح من الكيس واستنشق، ثم صرح 'يا إلهي هذه المادة تملك بسرعة' فحضر ثم ركض حوالي 100 ياردة ثم حر ميتاً¹⁰.

تتضمن علامات الاستخدام السيء للمواد الطيارة الإكزيمة حول الفم Perioral eczema والتهاب السبيل التنفسي العلوي.

الأدوية (العقاقير) والرياضة

Drugs and sport

إن الحوافز على المنافسة الرياضية من الناحية المادية

¹⁰ Bass M 1970 Sudden sniffing death. Journal of the American Medical Association 212. 2075

حقيقة أن الستيرويدات الابتنائية تثبط إنتاج هرمونات الغدة النخامية الموجهة للغدد التناسلية Gonadotrophin ولذا تثبط إنتاج التستوستيرون testosterone.

قد يستعمل هرمون النمو (Somatoprim و Somatoprin) مع الستيرويدات الابتنائية وربما يستعمل هرمون الغدة النخامية المسمى: مرحلة الغدة النخالية المشيمائية لتنشيط إنتاج التستوستيرون (ولذا يمنع تلف غدة الخصية). وبالمقابل يمكن استعمال دواء تاموكسيفين Tamoxifen (مضاد استروجين Antioestrogen) لتقليل بعض الستيرويدات الابتنائية.

تستخدم للنشاطات التي يكون فيها إنتاج الطاقة انفجارياً Explosive Output of energy (العدو السريع 100 متر) عقاقير مثل الأمفيتامين والبرومانتان Bromantan والكارفندون Carphendon، والكوكايين والأفندرين والكافيين (12 ملغم/لتر في البول). قد يحدث الموت في مسابقات الدراجات الهوائية (نشاط شاق ومستمر في فترات سباق قصيرة نتيجة لارتفاع درجة الحرارة وخفقان القلب عند الأشخاص الذين لهم نشاط استقلابي عالٍ مصحوب بضيق في الشرايين ويواصلون المسابقة في جو حار).

وأما في الأنشطة التي تحتاج لقوة التحمل endurance Sports "مثل سباق الدراجات الهوائية، والسباقات الماراثونية" ولتعزيز مقدرة الدم لحمل الأوكسجين فيعطى دواء إريثروبويتين Erythropoietin، البيلة الدموية Blood doping (يؤخذ دم الرياضي مسبقاً ويخزّن ثم يحقن بالوريد عندما يحدث عيب deficit بطريقة طبيعية، ولذا يرتفع الهيموغلوبين في البلازما فوق المعدل الطبيعي).

أما بالنسبة للأنشطة التي تتطلب أيادي ثابتة Steadiness of hands مثل الرماية بالمسدس أو النشقة فتستعمل الأدوية المحصرة لمستقبلات بيتا الأدرينالية - β adrenoceptor blockers: ويخفض الرجفان الارتجاف بحصار مستقبلات بيتا الأدرينالية adrenoceptor blockers β_2 بالطريقة نفسها التي تحصل بها الأعراض الجسدية للقلق.

أما في الأنشطة الرياضية التي تعد فيها مرونة للجسم

Body pliance عاملاً رئيسياً كالجيمناز Gymnastics فيلجاً بعضهم لتأخير نضوج الأطفال باستخدام أساليب تعتمد على الهرمونات ليستمر الأطفال في ممارسة الجيمناز.

أما الرياضات التي تحتاج لإنقاص الوزن weight reduction مثل الملاكمة، وركوب الخيل فتستخدم مدرات البول. وتستخدم مدرات البول أيضاً للتخلص من الأدوية الأخرى بهدف الهروب من الاكتشاف. يؤدي هذا لقصر حاد في حجم البلازما مما يؤدي لخطر الدم في الأوردة وحدوث انسداد في الشعيرات الدموية للرئة.

عموماً واعتراضاً بالفروق البيولوجية، فإن معظم المنافسات الرياضية مفصلة حسب الجنس. وفي كثير من المنافسات فإن الرجال هم أفضلية بدنية حيوية طبيعية، والنتيجة أن تكتسب النساء بعض الصفات الرجولية عن طريق استخدام الإندروجينات "منشطات الذكورة Androgens" لتعلب على بنات جنسهن.

لعله من المأمون الافتراض بأن أي شيء يظن أنه يكسب أفضلية سوف يستخدم من قبل المتنافسين الشغوفين بتحقيق نصر سريع وبصعب الحصول على معطيات معتمدة في هذا الشأن، ولاشك في أهمية دراسة آثار الأدوية غير الفعالة التي تعطي للمريض لإرضائه وكذلك دراسة تأثير الإجهاد.

يصعب رسم الخط الفاصل بين ما هو مقبول أو غير مقبول. قد يحسن الكافيين الأداء البدني، ويوضح كذلك صعوبة تقرير ما هو مسموح به وغير مسموح به. إن فنجان القهوة هو جزء من الغذاء العادي، ولكن يعتقد بعضهم أن أخذ الكمية نفسها من الكافيين في شكل قرص أو حقنة أو تحميلة غير مقبول (بلعة Doping).

تعطى للحروح البسيطة أثناء التدريبات الرياضية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs والكورتيكو ستيرويدات مما يخفف الأعراض ويسمح بالاستمرار الجيد. يعرف الميثاق الطبي للجنة الأولمبية العالمية ما هو مقبول أو غير مقبول لتفريغ بعض الأعراض أو العلامات مثل الحكمة، وحمى الكلا Hay Fever، والإسهال، والألم، والربو. يجب أن يتذكر الأطباء أنهم قد يوقعون مرضاهم من الرياضيين في متاعب

مدخنو السيجار والغليون على النيكوتين من دون استنشاق (تقلّ حالات الوفاة من سرطان الرئة ولكن تحدث الوفيات بأسباب غير نيكوتينية).

أما عند تدخين السجائر فإن الوسط يكون حامضاً Acidic (PH 5.3) ويكون النيكوتين متأيناً ولا يذوب في الشحم. ويجري الحصول على الكميات المتبقية من النيكوتين عند دخول النيكوتين للرئتين فقط، إذ إنّ مساحة السطح الكبيرة في الرئتين المتاحة لامتصاص تعوض عن التدني في الذوبان في الشحم. ولذلك فإن مدخني السجائر يستنشقون الدخان وهم أكثر عرضة للوفاة من سرطان الرئة الذي يسببه القطران. تتراوح كمية النيكوتين التي تمتص عن طريق تدخين التبغ ما بين 90% عند الذين يستنشقون و10% عند الذين لا يستنشقون.

يحتوي دخان التبغ حوالي 1 5% من أول أكسيد الكربون، ويكون لدى المدخنين بحكم العادة حوالي 3 - 7% من الهيموغلوبين في دمهم على شكل كاربوكسي هيموغلوبين carboxyhemoglobin (بينما تصل النسبة عند المدخنين بشراهة إلى 15%) وهذه النسبة لا تحمل الأكسجين. وهي كافية لتقليل المقدرة على النشاط عند المصابين بالذبح الصدرية. يؤدي وجود أول أكسيد الكربون متحداً مع الهيموغلوبين لفترات طويلة إلى ازدياد غير سوي في عدد كريات الدم الحمراء Polycythemia والتي تؤدي بدورها لزيادة لزوجة الدم.

استُعرفت المواد المسرطنة Carcinogenic لحيوانات التجارب هيدروكربونات عديدة الحلقات (Polycyclic hydrocarbons) ومشتقات النيكوتين (N تتروزأمين) في مركبات condensates دخان السجائر والسجائر والغليون. إن الهيدروكربونات عديدة الحلقات هي المسؤولة عن تحريض الإنزيمات الكبدية التي تحدث لدى المدخنين.

الاعتماد على التبغ Tobacco dependence

قام المحللون النفسيون بمساهمة مميزة في تأزيم المشكلة. إذ ذكر أحدهم إن "تناول شيء بالغم يعدّ أعظم تجربة في الحياة،

الهيئات الأولمبية للألعاب عند قيامهم بوصف الأدوية المحظورة¹¹.

إن بعض الموضوعات لها طابع أخلاقي أكثر منه طبي مثل: إهداء فوز سباح في المنافسة بعد إيهامه، تحت تأثير التنويم، أن سمك القرش يطارده.

التبغ Tobacco

أدخل إلى أوروبا من أمريكا الجنوبية في القرن السادس عشر الميلادي. على الرغم من أن تأثيراته الضائرة اكتشفت مبكراً، إلا أن استخدامه وبشراهة يحدث في كل المجتمعات التي يصل إليها. تشير التقديرات الحالية إلى وجود 3 ملايين وفاة سبباً لها علاقة بالتدخين، ويتوقع أن يرتفع الرقم إلى 8 مليون بحلول عام 2020م، ويمثل هذا 12% من كل حالات الوفاة. وتشير التقديرات إلى وجود 1.1 مليون مدخن في العالم¹².

مكونات التبغ COMPOSITION

إنّ المحتويات الأساسية للتبغ هي القطران والنيكوتين، وتتفاوت كمياتها بدرجة كبيرة اعتماداً على البلد الذي تباع فيه السجائر. تتوق النظم والاتفاقيات الطوعية بين المنتجين للوصول للسجارة الكونية "العالمية" التي لا تحتوي إلا على 12 ميلي غرام من القطران على الأكثر و1 ملغ من النيكوتين. إن محتويات دخان التبغ معقدة (حوالي 500 مركب) وتختلف حسب نمط التبغ والطريقة التي يدخن بها. والمكونات الرئيسية التي لها تأثير دوائي pharma-cologically على الجسم هي النيكوتين (آثار حادة) والقطران (آثار مزمنة).

يجعل تدخين السيجار والغليون الوسط قلوياً Alkaline (PH 8.5)، إذ يكون النيكوتين غير متأين وذوّاب في الشحم Lipid - Soluble ولذا يمتص بسهولة من الفم. يحصل

¹¹ يمكن الرصاص في المملكة المتحدة أن يجلبوا النسيجه العامة في كتيّب الوصحات لبريطاني.

¹² Editoria 1999 Tobacco money and medical research. Nature Medicine 5:125

التأثيرات الحادة للتدخين التبغ

ACUTE EFFECTS OF SMOKING TOBACCO

- المقاومة الزائدة في سُبُل التنفس *Increased airways resistance* التي تحدث نتيجة لأسباب غير نوعية كالجسيمات المجهرية "جسيمات من الكربون قطرها أقل من واحد ميكرومتر μm ". والتأثير هو القلس Reflex؛ إذ تحدث جسيمات خاملة Inert وبالحجم نفسه ضيقاً في القصبات يزيد المقاومة في السبل التنفسي إلى الضعف؛ هذا غير كافٍ لإحداث الزلة التنفسية dyspnoea ولكنه قد يؤثر على الإنحاز الرياوي. لا يؤدي استنشاق نيكوتين بقي وتركيز مماثل لما يمكن الوصول إليه عن طريق التدخين إلى زيادة المقاومة في المسالك التنفسية.
- نشاط الأهداب *ciliary activity* ينخفض النشاط بعد تحفيز عابر وتخرج الشوائب من الرئة ببطء شديد.
- امتصاص أول أكسيد الكربون *Carbon monoxide absorption* قد يكون ذا أهمية طبية عند الأفراد الذين يعانون من أمراض القلب الناجحة (Coronary heart disease)، ولكن قد لا يكون له أثر وظيفي يذكر بالنسبة للشباب الأصحاء.

فارماكولوجيا النيكوتين

Nicotine pharmacology

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

يمتص النيكوتين من خلال الأغشية المحاطية بطريقة تعتمد على الباهاء المرتفعة pH. العمر النصفى $t_{1/2}$ هو 2 ساعة. يُستقلب النيكوتين إلى مواد خاملة Inert مثل الكوتينين Cotinine ولكن يُطرح بعضه عن طريق البول (يعتمد على الباهاء pH Dependent وهو غير متأين في الباهاء الحامضية) ويستخدم الكوتينين كواسم marker للكشف عن مدخول النيكوتين في مسوحات التدخين لأن عمره النصفى ملائم، وهو حوالي 20 ساعة ($t_{1/2}$ 20h).

الثدي أولاً ثم لبن الرجاجة ثم السكّاته أو اللهاية ثم الطعام وأخيراً السجّارة¹³.

كان سيجموند فرويد مبتكر التحليل النفسي، مدمناً للسجّات طول حياته، وهو يرغم "أن بعض الأطفال قد يكونون ضحية للازدياد البنيوي الحاد لأهمية الآثار الجنسية المتعلقة بمنطقة الشمين، إذا استمر هذا الاهتمام بالإنارة الجنسية فإنه يكون دافعاً قوياً للتدخين"¹⁴.

لما كان الاعتماد النفسي على التبغ قوياً ومسؤولاً جريماً عن صعوبة الإقلاع عن التدخين، فإن النيكوتين يتمتع بكل خصائص عقار الاعتماد وثمة سبب قوي جداً لاعتبار إدمان النيكوتين مرضاً. يشير أحد التقارير إلى أن المدخنين لا يدخون برعبهم ولكن بسبب إدمان النيكوتين¹⁵. يتبع الإشباع والارتياح السريع للتدخين عن النيكوتين والعطشان والتي تعطي النكهة. وتكون العوامل نفسية في البداية، أما تأثيرات العقار فهي غير سارة، ولكن تحت الضغوط النفسية يستمر الشخص في التدخين ويتعلم التقليل والتحكم في كمية النيكوتين ويحصل بذلك على التأثيرات الدوائية السارة للنيكوتين والتحمل للآثار الجانبية. ويضاف للضغط النفسي الملدة الدوائية.

يحدث التحمل والاعتماد البدني، إذ تظهر عند الإقلاع بعض الأعراض الجانبية العارضة وتتضمن التغيرات في مخطط كهربية الدماغ EEG، والاضطرابات في النوم، والتعثر في أداء بعض الاختبارات النفسية الحركية Psychomotor، واضطراب المزاج، وزيادة الشهية "مع زيادة الوزن" ولكن يصعب فك الارتباط بين التأثيرات النفسية والبدنية.

¹³ Scott R B 1957 British Medical Journal 1:67

¹⁴ مُنْتَسَة عن الكلية الملكية للأطباء 1977. "تدخين أم الصحة. Pitman، لندن. وضعية فرويد Freud عام 1929 في الصورة العوتوغرافية يحمل سجّاراً كماً على نحو دائم. "كان مدخناً معرطاً باستمرار إذ كان مُتَحَفِّصاً اليومي عشرون سجّاراً وقد تُحْمَلُ الامتناع abstinence عنه بصعوبة بالغة". Jones E 1953 Sigmund. Freud. life and work. Hogarth Press, London

¹⁵ المجموعة الاستشارية للتبغ، الكلية الملكية للأطباء 2000. إدمان addiction النيكوتين في بريطانيا. لندن RCP.

الجرعات الكبيرة¹⁶ Large doses. إن النيكوتين هو ماهض لمستقبلات نمائيات الأعصاب المحيطية المنشطة بالكولين Cholinergic وهي جزء من الجهاز العصبي المركزي، ويعمل النيكوتين على لعقد المستقلة Autonomic ganglia وعلى الموصل العصبي العصبي الإرادي (انظر الشكل 1.21). وهذا ما يشار إليه بالأثر الشبيه النيكوتيني أو الأثر النيكوتيني، أما الجرعات الكبيرة فتؤدي إلى شلل هذه النقاط نفسها، إذ يسهل الجهاز العصبي بما في ذلك مركز القيء مباشرة أو عبر المستقبلات الكيميائية في الجسم السباتي carotid وقد تحدث ارتجافات وتشنجات. وكما هو الحال في الأفعال المحيطية فإن التنبيه يعقبه الاكتئاب.

جرعات النيكوتين من التدخين Doses from/with smoking. يحرر النيكوتين الكاتيكول أمينات في الجهاز العصبي المركزي، وكذلك السيروتونين Serotonin والهرمون المضاد للإدرار والموجهة القشرية وهرمون النمو. تعد آثار النيكوتين على الأحشاء انعكاساً لتيه المستقبلات الخسية (المستقبلات الكيميائية) في الأحسام انسباتية والأهرية، والدورة الدموية في الرتين والبطين الأيسر. وتكون بعض النتائج مناهضة بالتبادول.

ويوضح التقرير التالي ما يحدث بعد أول سيجارة والتي

¹⁶ جرى لتبليغ عن التسمم القاتل بانيكوتين من التدخين، ومن بلاغ لتبع، ومن الخس الشرجية enemas لتبع، ومن التطبيق الموصي على اهلك ومن الشرط القرضي لمتحصرات النيكوتين المبيدة للحشرات insecticide. جَنَسَ بنع وهو florist عام 1932 على كرسى. كان قد أُلِصَّ على المقعد من محلول النيكوتين 40% المبد للحشرات، شعرَ بعد 15 دقيقة بالاعتلال (القيء، والغرق، والإهناك faintness، وصعوبة النفس، أعقبها فقدان الوعي وعدم تنظام القلب). أبقى في المستشفى بعد 24 ساعة. ورأى في اليوم الرابع أنه تمسَّ عما يكفي لمعادرة التسمم فأعطى ملابساً تنسي خُطِّطَ في حقبة ورقية. لاحظ أنه بطله كان لا يزال رطبة. وفي خلال ساعة واحدة من معادرتة المستشفى أُعيد مواله بالمستشفى إذ عسى مرة ثانية من التسمم بسبب نيكوتين المصص عبر الجلد من بطله الذي لارل ملوثاً. استعاد صحته recover خلال ثلاثة أسابيع، وإلا أنه عانى من حوارج الانقباض البطينية ventricular extrasystoles المستندة [Faulkner JM 1933 JAMA 100 1663].

يختص فيها ميلي غرام واحد من النيكوتين، مع أن الأثر يعتمد على الكمية وعلى عمق الاستنشاق وعلى حبس النفس في نهاية الشهيق.

تنجم الآثار على الجهاز القلبي الرعائي بسبب التنبيه الودي المستقل. يحدث انقباض في الأوعية الدموية للجلد وتوسع في أوعية العضلات، وخفقان لقلب. ويرتفع ضغط الدم الانقباضي حوالي 15 ملم زئبقي ويرتفع ضغط الدم الانبساطي 10 ملم زئبقي، ويوجد تركيز النور أهوربالين 'أينغرين' في البلازما، وقد تحدث حوارج انقباض بطينية ويزداد نتاج القلب Cardiac out put ويرداد استهلاك الأكسجين. يحتاج الجسم في هذه الحالة لزيادة جريان الدم والذي لا يتم نتيجة لضيق الأوعية الدموية بسبب تصلب الشرايين، وقد تكون هذه الحالة هي الآلية التي تؤدي للذبحة الصدرية Angina Pectoris الناتجة عن تدخين النيكوتين. ويسبب النيكوتين التصاق الصفائح الدموية وهو التأثير الذي قد يكون مهماً في العصيدة Atheroma والخثار thrombosis.

معدل الاستقلاب Metabolic rate. يرفع النيكوتين معدل الاستقلاب قليلاً في حالة الراحة¹⁷، ولكن يتضاعف المعدل تقريباً مع لنشاط لبسيط (عمل مهني، عمل المنزل) وربما ينتج ذلك عن زيادة النشاط الودي المستقل Autonomic sympathetic activity. يتلاشى هذا الأثر في غضون 24 ساعة عند الإفلاع عن التدخين ويتسبب في زيادة الوزن غير المرغوب فيها والتي تستخدم ذريعة للتماذي في التدخين. إن المدخنين أقل وزناً من غير المدخنين بمقدار 2 - 4 كيلو جرام (لا يشكل ذلك هدساً طيباً).

التحمل Tolerance. يتنامى التحمل لحص تأثيرات النيكوتين الذي تم تناوله بصورة متكررة لعدة ساعات؛ عادة ما تحدث التسرية الأولى للتدخين الحثيان والقيء والذي يتوقف سريعاً مع تكرار التدخين وعادة ما يتلاشى التحمل بسرعة. السيجارة الأولى لها أثر كبير على الجهاز القلبي

¹⁷ يُقَدَّرُ مُعَدَّلُ الاستقلاب بوسعية الراحة مسؤولاً عن حوالي 70% من إمداد الطاقة اليومية.

الوعائي مقارنة بالسيجارة اللاحقة.

أمراض القلب والأوعية الدموية

DISEASES OF THE HEART AND BLOOD VESSELS

يعد مرض القلب التاجي coronary heart disease الآن السبب الأول للوفاة في العديد من الدول المتقدمة (تعزى في المملكة المتحدة 30% من حالات الوفاة للتدخين).

في الفئة العمرية تحت 65 سنة يصل معدل الوفاة من مرض القلب الإقفاري Ischemic heart disease بين المدخنين إلى ضعف المعدل بين غير المدخنين، ويرتفع هذا للمعدل لثلاث مرات ونصف عند المدخنين بشراهة.

قد يكون الموت المفاجئ أول مظهر لمرض القلب التاجي ولا سيما عند الشباب، ويرتبط بتدخين السجائر. والتدخين خطر ولا سيما عند الأشخاص الذين لديهم عوامل تزيد من هذا الخطر، كارتفاع الكوليسترول في الدم، وارتفاع ضغط الدم.

التضييق التصلبي العصيدي Atherosclerotic narrow-wing يحدث الضيق والتصلب في الشرايين التاجية الصغيرة للقلب، ويحدث بصورة كبيرة عند المدخنين بشراهة وحتى عند المعتدلين في التدخين، إن ازدياد التصاق الصفائح الدموية بجدار الأوعية الدموية يزيد من قابلية تكون الجلطة الدموية.

ينقص الإقلاع عن التدخين من الخطر الكبير لحدوث مرض القلب التاجي عند الذين هم تحت عمر 65 سنة، وبعد مرور حوالي أربع سنوات على الإقلاع عن التدخين تتعادل الخطورة مع تلك التي توجد بين غير المدخنين. أما تدخين الغليون والسيجار فلا يشكل اختطراً كبيراً على إحداث مرض القلب التاجي إذا ان هؤلاء المدخنين لا يدخنون بشراهة ولا يستنشقون الدخان داخل الرئة.

أما مدخنو السجائر الذين يتحولون لتدخين الغليون والسيجار فعادة ما يواصلون استنشاق الدخان داخل الرئة وبذلك يفشلون في تقليل الخطر.

التدخين ومرض الرئة المزمن

SMOKING AND CHRONIC LUNG DISEASE

يمكن تقسيم الآثار الضارة على الرئة من التدخين لثلاثين

الخلاصة Conclusion. تتج الآثار المتعة Pleasurable

effects للتدخين عن خليط معقد من مجموع عوامل فارماكولوجية وغير فارماكولوجية.

وبعد النيكوتين في هذا السياق المحدد الرئيسي (لكن ليس الوحيد) في الاعتماد على التبغ، بعد أن يعود المدخن على الآثار الأثرية غير المتعة. ولكن الشك يحوم حول الدور الذي يؤديه النيكوتين، لأن إعطاء النيكوتين بالوريد لا ينجح في إحلال آثار التدخين. ولا بد من المعرفة التامة بوظيفة النيكوتين لاستغلال الأبدال الأقل ضرراً من التدخين، مثل علكة النيكوتين Nicotine Chewing Gum.

آثار التدخين المزمن

Effects of chronic smoking

التدخين والسرطان SMOKING AND CANCER

السرطان قصبي المنشأ Bronchogenic carcinoma

حدثت السرطانة القصبية المنشأ بين عامي 1920 و 1950 على نحو وبائي (زاد المعدل ما بين الرجال إلى 20 ضعفاً) ويعزى ذلك لتدخين السجائر؛ إلى جانب أسباب أقل أهمية مثل التعرض لمجموعة من الكيماويات الصناعية وتلوث الجو. يرتبط خطر الوفاة بسبب سرطان الرئة بعدد السجائر التي يتم تدخينها والعمر الذي بدأ فيه التدخين. ويقلل الإقلاع عن التدخين اختطار الوفاة تدريجياً بدءاً من تاريخ الإقلاع¹⁸.

الأنواع الأخرى من السرطان Other cancers

يتراوح اختطار الإصابة بسرطان الفم، والحنجرة والبلعوم عند المدخنين ما بين 5 إلى 10 أضعاف مما يحدث عن غير المدخنين. وأما سرطان البنكرياس Pancereas وسرطان الكلية والمسالك البولية فهي أشيع وسط المدخنين.

¹⁸ Peto R et al 2000 Smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies British Medical Journal 321- 323

• فرط إفراز المخاط المزمن *chronic mucus hypersecretion*

يؤدي هذا الإفراز لحدوث سعال مستمر وبغيم، وهذا ما يتوافق مع التعريف الأصلي للحالة المعروفة بالتهاب القصبات المزمن. وتشأ هذه الحالة في السبل التنفسية الكبيرة وعادة ما تروى عند الإقلاع عن التدخين، ولا تشكل بمفردها أي اختطار أساسي يؤدي للوفاة.

• مرض الرئة الاستدادي المزمن *Chronic obstructive lung disease*

يؤدي هذا المرض لصعوبة التنفس نتيجة لضيق ممرات الهواء في الرئتين. تنشأ هذه الحالة بصورة رئيسية في سبل التنفس الصغيرة وتتضمن عصراً متغيراً في تحطيم وحدات الرئة المحيطة. أما انتفاخ الرئة *emphysema* فهي حالة متطورة وغير عكوسة *irreversible* وقد تؤدي في النهاية للإعاقة والوفاة.

قد تحدث الحالتان في الوقت نفسه في شخص واحد، ويهيئان لحدوث اعتلالات متكررة حادة عدوانية متكررة.

ترتبط التلازمة الاستدادية *Obstructive syndrome* ارتباطاً وثيقاً بالتدخين مثل سرطان الرئة. وعلى الرغم من ذلك فإن التركيز غالباً ما ينصب على سرطان الرئة أكثر منه على هذه الحالة التي تحدث إعاقة أكبر ولكنها تحدث القدر نفسه من حالات الوفاة.

التأثرات مع المعالجة الدوائية

INTERACTIONS WITH DRUG THERAPY

تزيد مكونات التبغ غير البكتيرية من إفراز الإنزيمات الكبدية التي تؤثر على استقلاب مجموعة من الأدوية تتضمن الإستروجينات، والثيوفيللين، والوارفارين.

النساء والتدخين

الخصوبة *Fertility* تتعرض النساء المدخنات لفقدان الخصوبة أكثر من غيرهن، ويتطرن مدة طويلة قبل الحمل مقارنة بغير المدخنات. بالإضافة لذلك فإن المدخنات يتعرضن للوصول لسن الإياس *Menopause* على نحو أسرع من غير المدخنات. لا يبدو أن زيادة استقلاب الاستروجينات

مضاعفات الحمل *Complications of pregnancy*. إن خطر الإجهاض الذاتي أو ولادة الجين ميتاً أو موت الخدج يعادل ضعف ما هو موجود بين غير المدخنات. هنالك تشوهات عديدة في المشيمة، إذ تكون أثقل ورنناً وأعرض قطراً عند المدخنات. إن ضخامة المشيمة ووجود تشوهات فيها قد يمثل تلازم المشيمة مع انعدام الأكسجين الناتج عن التدخين، وثانياً لزيادة تركيز الهيموغلوبين الجائل المتحد مع أول أكسيد الكربون *Carboxyheamoglobin*.

الطفل *The child*. يقل وزن الطفل عند المدخنات بحوالي 200 غرام مقارنة بالعتة الأخرى، يتزايد اختطار الوفاة عند هذه المجموعة في الفترة السابقة لولادة *Prenatal* بعزل عن المتغيرات الأخرى مثل الوسط الاجتماعي، والتعليم، وعمر الأم، والجنس، والعناية أثناء الحمل *Antenatal*. يتضاعف هذا الاختطار إلى مرتين أو أكثر عند المدخنات بشراهة وتعري بصفة قاطعة لتشوهات المشيمة ونقص الوزن. أما النساء المقلعات عن التدخين واللاتسي أقلعي عن التدخين في الأسابيع العشرين الأولى من الحمل فينجبن أطفالاً هم أوزان أطفال الأمهات اللاتسي لم يدخن قط.

البدا بالتدخين والإقلاع عنه

Starting and stopping use

ليس صحيحاً الإقلاع عن التدخين سحاً لما هو شائع، إذ إن حوالي 14% فقط يجدون صعوبة في ذلك. ولكن حالة الإقلاع عن التدخين غير مستقرة ومعدل نجاح الإقلاع عن التدخين في المدى البعيد، قلماً يتعدى 30% ويلحص هذا الوضع على نحو طريف كما يلي: "الإقلاع عن التدخين سهل، لقد قممت به عدة مرات".

ورغم أن النساء مثل الرجال على إدراك بمخاطر التدخين، إلا أن النساء يجدن صعوبة في الإقلاع ومعدل النجاح عندهن أقل. ويشمل هذا الاتجاه كل الفئات العمرية ومختلف المهن. ولكن النساء بصفة خاصة لا ينجبن زيادة الوزن.

المساعدة على الإقلاع *Aids to giving up*. كثيراً ما

مضاداً للقلق أو مهدئاً أو محصر المستقبل الأدرينالية β -adrenoceptor blocker لمدة وجيزة ولكن لابد من تجنب إبدال الاعتماد على دواء بدواء آخر.

ثمة دليل كان يسوغ النصع القوي لعدم البدء في التدخين، ولكن المنع المتعجل وغير المعقول للمتعة التي يجدها المدخنون لا يأتي بخير، إذ فلما يقوم بذلك بعض المرضى اللينسي العريكة، ولكن معظم المرضى لا يعرفون ذلك أي بال.

"طبيبي أصدر قراره،

كثير من النبيذ يقتلني

وبالإضافة لذلك بمعنى بقوة

من لس الفتيات العاربات

كيف إذن؟ يجب أن أصحاب

النبيذ الحيد أو الجميلات الساحرات والشقراوات،

باطبيبي وداعاً فإن شراعي غير ملفوف

أنا في طريقي لأحرب في العالم الآخر.

شعر دج روست (1828 - 1882)".

التدخين السلبي (غير الطوعي)

Passive (involuntary) smoking

يتعرض العديد من الأشخاص غير المدخنين لدخان التبغ، ولقد وصفت دخان التبغ في البيئة كمادة مسرطنة في الولاية المتحدة الأمريكية منذ عام 1992²⁰. مع أن الخطر أقل إلا أن عدد المتأثرين كبير. قُدرت دراسة أن احتطار الإصابة بمرض القلب الإقفاري أي الناتج عن تصلب الشرايين يزيد بمعدل الربع في الأشخاص الذين يستنشقون دخان الآخرين²¹.

إن الدخان الذي يدخل عبر التبغ ويأخذه المدخن يعرف بالدخان السائد Mainstream smoke. أما الدخان الذي يرتفع من سيجارة تخرق ويدخل مباشرة للهواء المحيط، ومن ثم يستنشق من قبل المدخنين وغير المدخنين فيعرف بالدخان

تعزيز الآثار الإدمانية في التبغ للنيكوتين، ومن المنطقي إعطاء النيكوتين بدلاً من التدخين كمساعدة علاجية للمساعدة على التغلب عن التدخين. يوجد النيكوتين ضمن مستحضرات صيدلانية مختلفة لهذا الغرض وتضمن العلكة Chewing gum، واللصاقة الجلدية Transdermal patch، وبخاخ الفم أو الأنف. يتصح عند استخدام هذه المستحضرات الصيدلانية عرضاً أنها لا تختلف عن أشكال المساعدات الأخرى. ولكن عند استخدامها بعناية وحذر أو الإقلاع عنها حسب الإرشادات فإن النتائج تشير إلى نسبة نجاح أكثر بمرتين من المدخنين الذين يحاولون الإقلاع دون الاستعانة بهذه المساعدة¹⁹. قد يحجم التملل الشديد Restlessness في العزل الانتهاية Terminal illness بسبب سحب النيكوتين ولا يتم التعرف عليه. وأما وضع لصاقة النيكوتين فقد يفيد المدخن بشراهة والمخروم من التدخين، وقد تؤدي لصاقات النيكوتين إلى كوابيس وأحلام غريبة وتفاعلات جلدية (طفح، وحكة، وألم في موضع اللصاقة).

أمفيبوتامون/بوبريون Amfebutamone/bupropion قد يوفر هذا بديلاً أو إضافة للنيكوتين. إذ لاحظ الباحثون أن المرضى أقلعوا عن التدخين عند استقصاء فاعلية هذا الدواء كمضاد للاكتئاب، وجرى تطويره للمساعدة في الإقلاع عن التدخين. بشت الأمفيبوتامون بصورة انتقائية قبط النور أدرينالين noradrenaline (Norepinephrine) والدوبامين في الأعصاب. مما يقلل الرغبة الملحة للنيكوتين من الجهاز الحوفي الأوسط Mesolimbic system. توحي النيات من عدد صغير من التجارب السريرية أن فعالية الأمفيبوتامون على أقل تقدير - مثل فعالية لصاقة النيكوتين والتي يضاف إليها المزيد من الفاعلية. قد يحدث هذا الدواء الجفاف بالفم أو الأرق ولا يعطى لمن سبق إصابتهم بالصرع.

إذا كان المريض معتمداً على التبغ بصورة قوية وبوجود القلق الوخيم، والهياج، والهيجية، والصداع، والأرق، وزيادة الوزن "3 كيلو غرام"، والتوتر، فلا بد من إعطاء المريض

²⁰ Environmental Protection Agency (EPA 1992 A/ 600/ 6 90/ 006F)

²¹ Law M R, Marris J K, Wald N J 1997 Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. British Medical Journal 315: 973 - 988

¹⁹ Lancaster T et al 2000 Effectiveness of interventions to help people to stop smoking: findings from the Cochrane Librar British Medical Journal 321: 355 - 358

الجانبى Sidestream smoke. يختلف النوعان في المحتوى جزئياً بسبب درجات الحرارة المختلفة التي تنتج عندها. تتضمن المواد التي توجد بتركيز عالية في الدخان الجانبى غير المحفّ أكثر من الدخان الرئيسى غير المحفّ: البكتينين $27 \times$ ، أول أكسيد الكربون $25 \times$ ، والأمونيا $73 \times$ وبعض المسرطبات (مثل "بنزو - أ - بيرين Benzo - a - pyrene" $3.4 \times$). ويشكل الدخان الجانبى حوالي 85% من الدخان الناتج عن تدخين سيجارة في غرفة متوسطة.

الكحول الإيثيلي (الإيثانول)

Ethyl alcohol (Ethanol)

إن اخدمات المقدمة من المواد السامة في السعي للحصول على السعادة والتخلص من التعاسة ذات فائدة كبيرة للأفراد والأجناس الذين وضعوها في مكانة كبيرة في اقتصاد الرفاهية. ليس التحويل فقط على اللذة الآنية التي يحصل عليها المتعاطي، بل مقدار الانعقاد من العالم الخارجى الذي يدفع إليه الشخص بعنف، ونحن على يقين أن هذه الخصائص هي التي تشكل المخاطر والأذى الذي تحدثه المواد السامة²² Intoxicating substances

يحوز الكحول أهمية خاصة في الطب بسبب العقاقير الناجمة عن سوء الاستعمال والإدمان. إن سوء استعمال الكحول هو مشكلة اجتماعية ذات مظاهر فارماكولوجية، والأهمية هي التي سناقشها هنا. إن تاريخ الكحول جزء من تاريخ الحضارة "حتى عهد نوح عليه السلام"²³.

حركية الدواء Pharmacokinetics

الامتصاص Absorption. يمتص الكحول عند تناوله بالهم بسرعة بسبب ذوبانه الكبير في الشحم، ولذا ينفذ غير المعدة والأمعاء. إذا كان تركيز الكحول أكثر من 20% فإن الامتصاص بطيء، لأن التراكيز العالية من الكحول تثبط حركة المعدة التمعجية peristalsis، ولذا يبطئ وصول

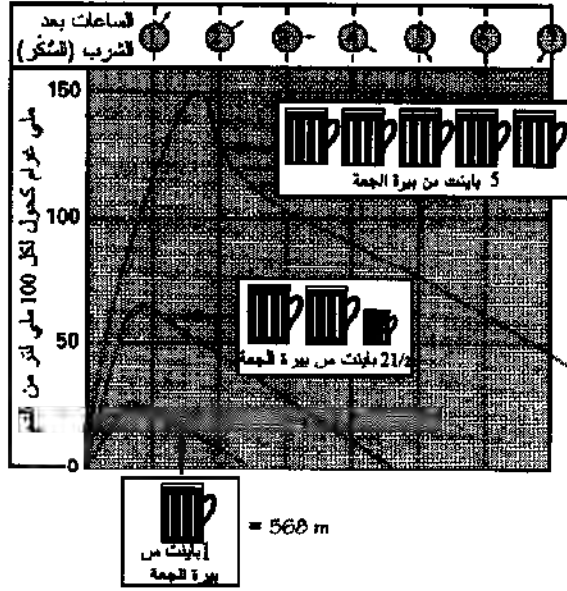
²² Freud S 1939 Civilisation, war and death, Psycho - analytic epitomes, No 4. Hogarth Press, London

²³ Genesis; 9:21; Huxley A 1957 Annals of the New York Academy of Sciences 67:675

الكحول للأمعاء الدقيقة وهو موقع الامتصاص الرئيسى.

يتأخر امتصاص الكحول بتأثير الطعام ولا سيما اللبن، وينجم هذا التأثير بسبب الشحم، وتؤخر الكربوهيدرات امتصاص الكحول أيضاً.

التوزيع Distribution. يتوزع الكحول بسرعة داخل ماء البدن، وأما حجم التوزيع فهو 0.7 لكل 1 كلف عند الرجل، و0.6 لكل 1 كلف عند المرأة، ولا يتركز انتقائياً في أي من الأنسجة.



الشكل 1.10: التركيز الدموي التقريبي بعد ثلاث جرعات من الكحول

تعتمد التراكيز العالية بعد تناول الكحول بالهم على عدة عوامل تتضمن: الجرعة الكلية والجنس، وتركيز المحلول، ومدة تعاطي الكحول، ووجود الطعام أو عدمه. والعلاقة بين وقت تناول الطعام والكحول ونوعية الطعام المتناول بالإضافة إلى سرعة استقلاب الطعام Metabolism والإطراح. إن جرعة واحدة من الكحول أي 60 مل أي 48 غراماً (تعاادل 145 ميلي لتر من الويسكي، أو ما يعادل 5 6 مقاييس أو وحدات، راجع الشكل 1.10)، التي تؤخذ في خلال دقائق على معدة فارغة ستنتج تركيزاً دموياً أعظماً في خلال - 90 30 دقيقة، ولن تطرح إلا بعد مرور 6 - 8 ساعات أو أكثر، وثمة تفاوتات فردية كبيرة جداً.

الاستقلاب Metabolism. يستقلب حوالي 95% من الكحول وي طرح الباقي عبر الزفير والبول والعرق، وتتاح طرائق ملائمة لتحديد تركيزه في هذه المخرجات. يُؤكسد كحول الدم في الكبد، ويؤكسد حوالي 90% عبر إنزيمات دي هيدروجيناز Dehydrogenas ويتحول إلى أسيتالدهيد Acetaldehyde ثم يتحول عن طريق إنزيم ألدهيد دي هيدروجيناز Aldehyde dehydrogenase إلى منتجات تدخل دورة حمض الستريك Citric cycle أو يستفاد منها في تفاعلات ابتنائية مختلفة. أما الإنزيمات الأخرى التي تدخل في عملية استقلاب الكحول فهي إنزيمات السوكروم الميكروزومية P450 2E1, Microsomal cytochrome والكاتالاز Catalase. ويتبع استقلاب الكحول بإنزيم دي هيدروجيناز الحرائك من المرتبة الأولى First order kinetics بعد تناول جرعات صغيرة.

بمجرد زيادة التركيز في الدم عن 10 ملغ/100 من تكون العمليات الإنزيمية مشبعة ولا يريد معدل الإطراح Elimination بزيادة التركيز، ولكنه يظل في مستوى ثابت أي 10 - 15 مل في الساعة عند الذين يتناولون الكحول عرضاً. ولذا فإن الكحول يخضع لحرائك تعتمد على مقدار الجرعة (التشبع أو الحرائك من المرتبة صفر zero order) مما يسبب عواقب كبيرة عند الأفراد.

إن تحريض الإنزيمات الكبدية التي تستقلب الأدوية Induction of hepatic drug Metabolising enzymes يحدث عند التعرض المستمر للكحول، ويسهم في التحمل عند معاقري الخمر ويسهم أيضاً في السمية. تحدث زيادة تكوين المستقلبات (نواتج الاستقلاب) Metabolites تلفاً في الأعضاء في حالة الإفراط المزمّن في تناول الكحول (الأسيتيل ألدهيد في الكبد، وربما استرات الإيثيل الدهنية Fatly ethyl ester في الأعضاء الأخرى) ويزيد من إصابة الكبد عندما يتعرض المفرطون في تناول الكحول للمخدر "البنج" والمذيبات الصناعية والأدوية. ولكن تعاطي كميات كبيرة على نحو مزمّن يقص من مقدرة الكبد على استقلاب الكحول يسبب حدوث تلف في خلايا الكبد. إن تناول جرعة كبيرة جداً من

الكحول (في حفل صاخب) يثبط استقلاب الأدوية في الكبد. الفرق بين المجموعات الإثنية Interethnic variation هذه الفروقات مسلم بها بين المجموعات الإثنية في مقدورها على استقلاب الكحول.

تركيز الكحول في الدم Blood concentration of alcohol الشكل (1.10) إن تركيز الكحول في الدم أهمية كبيرة من الناحية الطبية والقانونية. يتعادل تركيز الكحول في الهواء السخبي Alvenlar air مع تركيزه في الشعيرات الدموية للثة. ويقاس تركيز الكحول بطريقة سهلة ومعتمدة عن طريق جهاز قياس الكحول في هواء الزفير (Breathalyser) التي تستخدمها الشرطة مع السائقين عند إيقافهم على الطريق، وكذلك مع المحمورين السائرين على الأقدام²⁴.

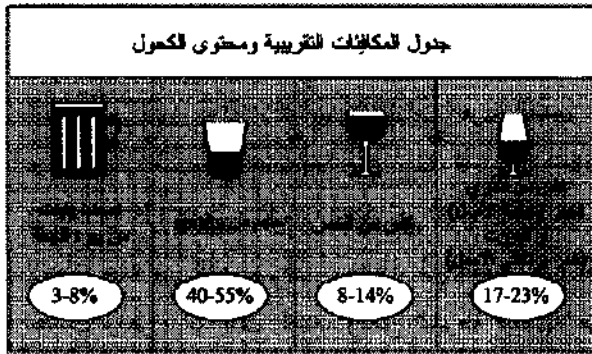
الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics

يؤثر الكحول على الجهاز العصبي المركزي بطريقة تشبه كثيراً تأثير المهدرات الطيارة Volatile anaesthetics، التي تحدث في الخلايا تأثيراً مثبطاً عبر مسارات الأيونات عبر الأعشبية، وبالتأثير على المستقبلات. يزيد الكحول التثبيط الناتج عن تدفق أيون الكلوريد عبر مسارات الأيونات في الأعشبية تحت تأثير الغابا GABA. قد يتعلق هذا الأثر بضعف الحركة "الحركة غير السوية" التي يحدثها الكحول. وتتضمن الآليات الأخرى المحتملة لإحداث هذا الأثر تثبيط دخول أيون الكالسيوم، وكذلك تثبيط "الإثارة" المستقبلة (مثل الأسبارتات NMDA (N - methyl - D - aspartate (راجع التأثيرات المزمنة لاحقاً في هذا الفصل).

لا يُعد فرط النشاط hyperactivity منها، عندما يحدث، إنما يعود إلى إزالة الآثار المثبطة. يعمل الكحول ومجمرات

²⁴ قال الطبيب لرجل موقوف في مخمر الشرطة بأنه كان سكراناً. فسأل الرجل الطبيب: أيمكن لرجل سكران أن يدع في وسط هذه العرفة ويقع في الهواء ويقوم بشقبة كاملة ويهبط على قدمه؟ كان الطبيب غير حكيم بقوله "بالأكد لا" فكان الإثبات خاطئاً (Worthing CL, 1957 British Medical Journal 1:643). ولقد أمي إدخال مُحلّل التنفس breathalyser، ذو الدور القانوني في محطات حركة المرور الطرقة road traffic فقط، مثل هذا الحري المهني.

مرغوب بما عندما يكون الشخص في وضع يكون فيه أي فشل في الأداء خطيراً.



الشكل 2.10: أربع وحدات معيارية (التي يُقاس فيها الاستهلاك الاجتماعي) تحوي الوحدة قرابة 10 مل (8 غرام من الكحول. لا تسع سرعة تركيز الكحول بالدم بأي تقدير يُعزّل عليه للكمية التي استهلك.

قيادة السيارة والكحول

Car driving and alcohol

كانت آثار الكحول والأدوية النفسية التأثير موضوعاً يستدعي الانتباه (الشكل 3.10)، وسنّ العديد من الدول قوانين لمنع حوادث السيارة المرتبطة بالكحول. والمشكلة لم تحل في أي مكان في العالم. ويمكن القول عموماً بأن الدلائل تشير لزيادة تدهور القيادة أي زيادة احتمال الحوادث بدءاً بدخول الكحول للدم وتريد بحسب تركيز الكحول بالدم.

يقوم الكحول بدور رئيسي، يصل إلى حوالي 50%، في حوادث السيارات. ولذا فإن اختبار الكحول في هواء الزفير عند السائقين يتم بجانب الطريق، ومن المتفق عليه أنه يحدم المصلحة العامة في المملكة المتحدة، وإدأ بجوار تركيز الكحول 80 ملغ/100 مل من الدم²⁸ (17.4) ميلي مول عند الشخص الذي يقود سيارة، فهو قد ارتكب جريمة يحاسب عليها القانون. يكون احتمال الحوادث في هذا التركيز ضعف المعدل

اعتيادية أساساً على آليات تيقظ تشكل الحملة المنشطة لجذع الدماغ brainstem reticular formation، مما يبطئ وظيفة متعدد المشابك Polysynaptic function ويعزز من تثبيط ما قبل المشبك Presynaptic. يحصل الانخفاض المباشر في وظائف العقل عند تناول جرعات كبيرة. ومع تناول جرعات متزايدة يمر الشخص بجميع مراحل التحدير العام وقد يموت بجمود الجهاز التنفسي²⁵.

إن الآثار النفسية هامة جداً اجتماعياً، وللحصول عليها يستخدم الكحول عادة في العديد من المجتمعات، (الشكل 2.10) وتصبح تعابير الشخص أكثر حرية، وتحصل على مظهر الدفء في الشعور والإثارة أو الإلهام الذي لا يسهم فيه السامعون إذا كانوا في حالة مشاهمة من الإعجاب الرائد. وتنتج ظاهرة أخرى خاصة بسبب شلل الوظائف العليا، وهي فقدان المقدرة على التحكم في المراجع²⁶.

أما البيئة والشخصية والمزاج وجرعة الكحول فإن لها علاقة بالآثار على مزاج الشخص²⁷.

استُخدم العديد من الاختبارات لقياس تأثيرات الكحول على الأداء الطبيعي أو العقلي. توضح النتائج أن الكحول يقلل من حدة النظر ويؤخر الإفاقة من الانبهار البصري Visual dazzle ويضعف التذوق والشم والسمع. ويضعف أيضاً تناسق العضلات والتوازن في المشي ويطيل زمن رد الفعل. وبجانب ذلك يحدث الرأرأة "تذبذب المقلتين" والدوار. وفي الوقت نفسه يشعر الأشخاص عموماً بثقة مفرطة في مقدرتهم على الأداء الجيد عندما يجري فحصهم وعادة لا يقدرون أخطائهم، وهذا قد يحدث حتى تناول جرعات قليلة جداً. يقل الانتباه وتقل المقدرة على الاستيعاب واتخاذ القرارات السريعة حيال معلومات متغيرة. ولاريب أن هذه الآثار غير

²⁵ يحدث فقد الوعي عند التراكيز الدموية 300 ملغ/غرام/100 ملغ لثراً والموت 400 ملغ/غرام/100 ملغ لثراً. ولكن النسب الاعتيادي للموت في التسمم الحاد بالكحول يكون باستنشاق القيء vomit.

²⁶ Sollmann T 1957 Manual of pharmacology, 8th edn. Saunders, Philadelphia

²⁷ By Sir J C Squire (1884-1958) Quoted, by permission, R H Asquith

²⁸ تكافئ تقريباً 35 مكروغرام من الكحول في 100 ملغ لثراً من الهواء المرصود (أو 107 ملغ/غرام في 100 ملغ لثراً من البول). تُقدم الدعوى عمياً فقط عندما يكون التركيز أعلى بدرجة هامة لتجنب الجدل حول السايبرولوجي والخطأ الأدواني. قلما تُستعمل التراكيز البولية لأن البول يتراكم مع الزمن ولا يُتيح الآنية immediacy في تراكيز لدم والتعس.

السيارات يتسبب فيها أشخاص تعاطوا أدوية ربما تؤثر على الجهاز العصبي المركزي "ولاسيما عند المسنين" وتنتج 2.60% من الحالات عن تعاطي الحشيش. وللأسف لا توجد إحصاءات دقيقة إلا في حالات الصرع إذ تنتج حوالي 1.30% من حالات الوفاة عن تناول أدوية مضادة للصرع ويصل معدل وقوع مرض الصرع³⁰ إلى 0.4% من السكان عموماً. قد تتأثر قيادة السيارات بمضادات الهيستامين Anithis- tamunes (النعاس ولكن ليس مع الأنواع الجديدة الخالية من هذه الآثار) وكذلك الأدوية الموسعة للحدقة Mydriatics، والمضادات الحيوية التي تستخدم موضعياً على العين (إعشاء البصر)، وأدوية خفض الضغط (نقص الضغط) والأنسولين ومضادات السكري القوية (انخفاض السكر).

الآثار الأخرى لاستهلاك الكحول

FURTHER EFFECTS OF ALCOHOL CONSUMPTION

توسع الأوعية الدموية المحيطية Peripheral vasodilatation. يبطئ الكحول المركز المغير للقطر الوعائي Vasomotor مما يؤدي لشعور بالدفع الذي يصاحب تناول الكحول. يزداد فقدان حرارة الجسم ولذا ينبغي عدم تناول الكحول والخروج في جو بارد لأي فترة من الوقت، ولكن يُستخدم ذلك بصورة غير صارة عند الدحول من منطقة باردة البقية إلى منطقة دافئة لإضفاء شعور محبب بالدفع بسرعة.

ضغط الدم Blood pressure. إن تناول جرعة من 4 - 5 وحدات يرفع ضغط الدم بما يوازي تركيز الكحول في الدم. يبدو أن الآلية تكتنف تنبيهاً مركزياً ودياً.

إدرار البول Diuretic Effect. يعمل العول بتثبيط الهرمون المضاد لإدرار البول Antidiuretic Hormone عن طريق الغدة النخامية الخلفية. أما سبب عدم فائدته كمدر للبول في حالة فشل القلب هو أن الإدرار للماء وليس للأُملاح.

العادي²⁹ وأما بعض الدول الأخرى مثل الدول الاسكندنافية وأستراليا والولايات المتحدة واليونان فهي أكثر تشدداً في الحد الأدنى المسموح به.

من الواضح أن المصلحة العامة تقتضي الحد من القيادة تحت تأثير الخمر دون الالتفات لامتيازات حرية الضمير أو عراة أطوار الشخص Eccentricity. ولقد قام سائق حاذق في إحدى المرات وبعد فحص إيجابى لهواء الزفير بعرض لإعطاء عينة من الدم بشرط أن يؤخذ من القضيبي، ولكن الطبيب رفض أخذ تلك العينة، ولكن الشرطة طالبت بعينة البول ولكن السائق رفض بدعوى أنه قدم عينة الدم. ولكن عرصه قد رفض وحكمت المحكمة ببراءته، ولكن المحكمة قررت أنه منذ تلك اللحظة يكون موضع أخذ عينة الدم من اختصاص الطبيب وليس الشخص. وأن المحاولات الواضحة لعفادي العدالة يجب أن تعد رفضاً غير معقول لإعطاء عينة كما ينص القانون. ويعامل الشخص في هذه الحالة وكأنه أعطى عينة وتجاوزت الحد المسموح به قانونياً. ومن الخيل أن يتعاطي السائق خمراً بعد الحادث وقبل وصول الشرطة ويخطر الشرطة بأن ذلك ثم من أجل التعلب على التوتر العصبي الناتج عن الحادث وهذا دفاع عجيب.

عندما يكون الحصول على تحليل الدم أو هواء الزفير مباشرة ممكناً بعد الحادث، ويمكن أن يتم ذلك بعد ساعات تُحسب الكمية عند حدوث الحادث، وذلك بافتراض أن التركيز في الدم يقل بمقدار 15 ملجم/100 مل في الساعة. ومن الطبيعي ظهور جدل لاذع في المحاكم بشأن صحة تلك الحسابات وشرعيتها.

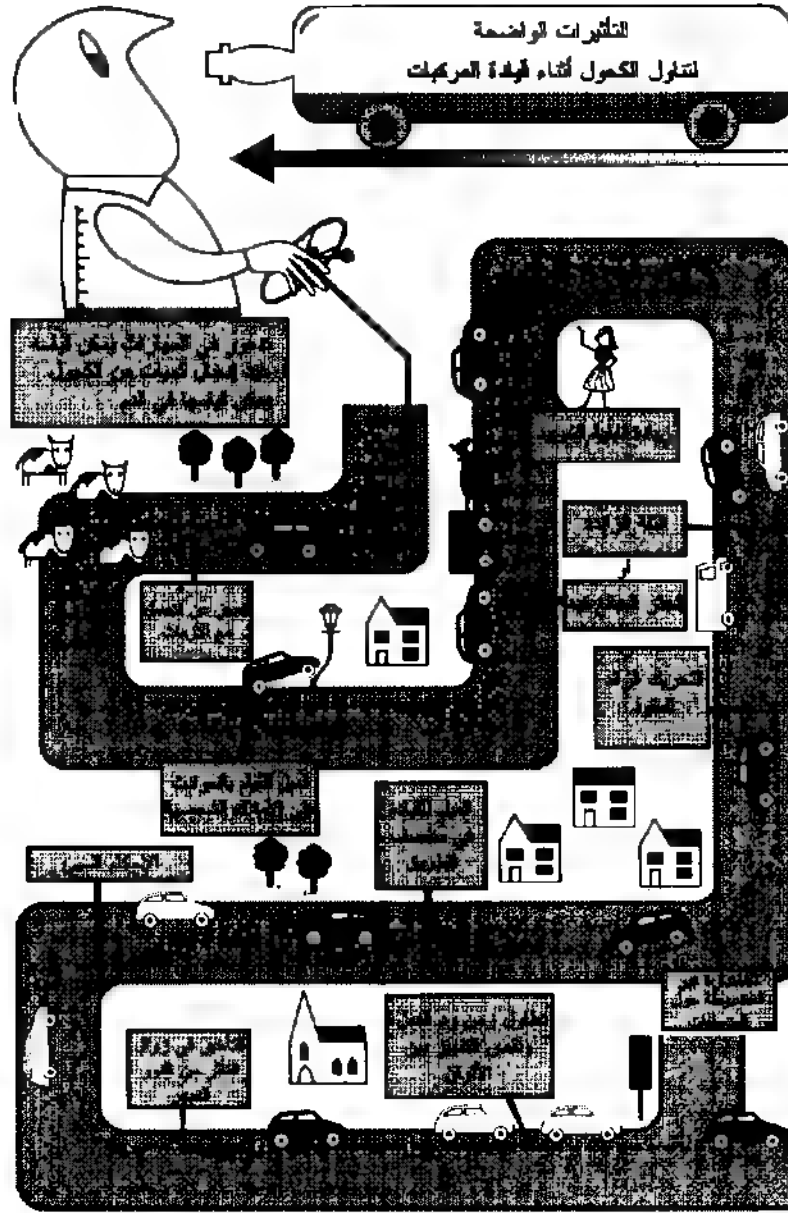
الأدوية الموصوفة وقيادة السيارات

Prescribed medicines and driving

تضعف المقدرة على قيادة السيارة بتأثير الكثير من الأدوية الموصوفة إذ إن 7.4% من الوفيات الناجمة عن حوادث

²⁹ تخففت السويد عام 1990 الحد إلى 20 ملغ/100 مل لتر، ويوصل إلى هذا الحد بانتلاع العلوكرور الذي يتخمر fermented بواسطة البهيوت flora المعوي - متلازمة التصنيع الدائسي للحمة "autobrewery" syndrome.

³⁰ توجد النصيحة حول الأدوية الموصوفة لدى اللجنة الطبية لمنع الحوادث Medical Commission on accident Prevention عام 1995. المظاهر الطبية لياقة الخاصة بقيادة المركبات: HMSO، لندن.



الشكل 3.10: الكحول وقيادة المركبات

حالات القيء مع تراكيز الكحول في الدم بعد تناول الخمر مألوم أو بالوريد. وهذا لا يعني إنكار أن الخمر المركزة مع تناول العديد من الأطعمة دون تمييز الذي يصاحب تناول الخمر الحاد أو المزمن قد يؤدي للقيء نتيجة لآثار لموضوعة على المعدة. عندما تحدث الوفاة تكون عادة بسبب الاختناق الناتج من دخول القيء إلى الرئتين.

تعمل الفلوكوز **Glucose Tolerance**. يزيد الكحول في البداية من الفلوكوز في الدم لتأثيره على دخول الفلوكوز إلى

الغشاء المخاطي للمعدة **Gastric Mucosa**. تحدث الإصابة لأن الكحول يسمح بالانتشار العكسي للحمض من التحريف المعدي إلى داخل الغشاء المخاطي للمعدة. يظهر بعد الحفلة على الغشاء المخاطي تلف ونزيف (قد تزول الحالة في غضون ثلاثة أسابيع) ويعاني حوالي 60% من مدمني الخمر من التهاب المعدة.

القيء **Vomiting**. تكون هذه الحالة دائماً مصحوبة للمعايرة الحادة للخمر. ويبدو أن الأثر مركزي وتساوى

الأنسجة. وهذا يزيد من استقلاب الجلوكوز.

ويبطئ الكحول أيضاً استحداث السكر Gluco-negensis، أما الشخص الذي يعاني من نقص الغليكوجين glycogen أي الشخص الذي يتلقى معظم الكالوري من الكحول أو لم يتناول طعاماً كافياً لمدة ثلاثة أيام فقد يتعرض لنقص حاد في سكر الدم Hypoglycoemia وقد ينجم تلف نهائي في خلايا الدماغ ونقص سكر الدم قد يصعب التعرف عليه سريرياً في الشخص المخمور وهذا مما يزيد الاختطار.

فرط حمض يوريك الدم Hyperuricaemia. يحدث هذا (مع تأريث القرس) نتيجة لازدياد تدرّك degradation الأدينين النيوكليتيدي مما يؤدي إلى إنتاج متزايد لحمض اليوريك وطلائعه precursors. يؤدي الكحول لتكوين تراكيز عالية من اللاكتات Lactate في الدم والتي تنافس الإطراح عن طريق الكلية مما يترتب عليه إبطاء إطراح اليورات Urate وذلك بالتراكيز العالية للكحول فحسب.

التأثير على الوظيفة الجنسية Effects on sexual function. مازال تحير ولیم شاكسبير سارياً حول هذا الأمر. كتب شكسبير أن الكحول يثير الشهوة. ولكنه يضعف الأداء ويقل الأداء في الألعاب الأخرى أيضاً. يخفف تعاطي كميات كبيرة ولفترات طويلة تركيز هرمون الذكورة Testosterone في البلازما Plasma على الأقل بصورة جزئية لإردياد الإنزيمات الكبدية التي تستقلب التستوستيرون أي هرمون الذكورة. وقد تحدث حالات نخث، والرجال مهددون بانكماش الأعضاء التناسلية.

مصدر الطاقة Source of Energy. ربما يستخدم الكحول كمصدر للطاقة (أكثر من كونه طعاماً) للمرضى الذين يعانون من الهزال (الموهن)، يمتص الكحول بسرعة من الجهاز الهضمي دون الحاجة لهضمه، ويوفر كل غرام منه 7 كالوري³¹ أي سبع سعرات حرارية مقابل 9 للدهون و4 للشبويات والبروتين. تؤدي الجرعات الكبيرة لازدياد الدهون

³¹ 1 كالوري (سُعرة) = 4.2 جول joules (ر سدة العادة والحرارة في الصم الدولي).

في الدم Hyperlipidaemia عند بعض الأشخاص.

التحمل Tolerance. يمكن اكتساب تحمل الكحول ووجهة النظر السائدة أن المفرط في الشرب يدفع مرتين ونصف ما يدفعه الشخص الذي لا يتعاطى الخمر عادة ليصل لمرحلة السكر. وربما ينجم ذلك بسبب تخفيف الإنزيمات التي تستقلب الكحول أو بسبب تكييف الجهاز العصبي المركزي مع الكحول.

عدم التحمل Intolerance. إن الفرق في تحمل الكحول معروفة بين المجموعات العرقية، فالآسيويين ولا سيما اليابانيين الذين يحدث لديهم إحمّار في الوجه، ويعانون من الصداع والغثيان عند تناول كميات من الكحول تعدّ صغيرة بمقياس القوقازيين. إن النقص الوراثي في إنزيم ألددهيد ديهيدروجيناز Aldehyde Dehydrogenase الذي يعطى استقلاب مادة الأسيتالدهيد Acetaldehyde السامة، يفسر كل هذه الظواهر.

السمم الحاد بالكحول Acute alcohol poisoning. هذه حالة معروفة جداً ولا تحتاج لوصف تفصيلي، وتشتهر التغيرات المميزة في السلوك، والنشوة، والتشويش العقلي (بما في ذلك فقد الوعي مؤقتاً)، وعدم التناسق وحتى الغيبوبة قد تكون لأسباب أخرى مما يجعل التشخيص صعباً إذا حدث أن تناول شخص مريض أو مصاب الكحول أيضاً. ربما يسبب الكحول هبوطاً وخيماً في سكر الدم. قد يساعد قياس سكر الدم في إيضاح الموقف.

إذا كانت هنالك حاجة ماسة للتهدئة فإن جرعة منخفضة من دواء الديازيبام Diazepam تعدّ أقل خطراً. يمكن التخلص من الكحول عن طريق الديال Dialysis ويجري هذا في الحالات الشديدة فقط.

التهاب الكبد الحاد Acute Hepatitis. يحدث مع تناول كميات كبيرة وبطريقة غير عادية في جلسة شرب وقد تكون له خطورة متناهية. يرتفع إنزيم ترانس أميناز transaminase في الدم عند تناول الكحول من قبل المعاقين للخمر، وليس عند غيرهم. أما التقرير الذي يحكي عن حالة واحدة وأفاد بوجود طعم المسكر القوي "الجن Gin" في السائل الشوكي (C.S.F) فلم يؤكد.

الاستهلاك المزمن Chronic consumption

بعبارة معرفة فوائده استهلاك الكحول المزمن، راجع فقررة "المشروبات الكحولية ومعدل الوفيات" أدناه.

الجهاز العصبي المركزي Central nervous system

يبدو أن ظهور حالة الاعتماد Dependence على الكحول مرتبط بتغيرات في توصيل الإشارات العصبية Neurotra-nsmission في الجهاز العصبي المركزي. أما التأثير الحاد للكحول فهو حصار مستقبلات NMDA receptors التي يكون الناهض الطبيعي لها هو الغلوتامات Glutamate وهي ناقلة للنشاط الكهربائي منه في الدماغ. يزيد استهلاك الكحول بصورة مزمنة من أعداد مستقبلات (N.M.D.A) ويريد أيضاً من قنوات الكالسيوم من نمط "L"، ويقلل في الوقت نفسه من مفعول التوافق العصبي (المبطلة) من فصيلة (GABA). إن الآثار الإثارية التي تنتج قد تفسر القلق والأرق والرغبة الملحة التي تصاحب الإقلاع عن الكحول (وقد تفسر لماذا تؤدي معاودة تناول الكحول للتفريغ، إلى ديمومة الاعتماد).

سوء التغذية Malnutrition. مع معاقرة الخمر أي تناول كميات كبيرة بطريقة مستمرة. يأخذ الأشخاص كل الكالوري الذي يحتاجونه من الكحول. ولا يأكلون بكميات كافية ويعانون نقص الفيتامينات من مجموعة "B" بصفة خاصة. يُعَدُّ سوء التغذية الآثار الطويلة المدى الناتجة عن الكحول نفسه.

ضرر الأعضاء Organ damage. يترافق تعاطي الكحول بكميات كبيرة وبصورة مزمنة بما يلي: تشمع الكبد أو تليفه، والتدهور في وظائف الدماغ، والحالات العسية والخرف المبكر، ونوبات الصرع، والاعتلال الدماغية، وفقدان الذاكرة، واعتلال الأعصاب الحسية وبصفة منعزلة الاعتلال العضلي ويشمل اعتلال عضلة القلب، وسرطان الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي. يدخن الكثير من معاقري الخمر بإفراط ويؤثر هذا بدوره كثيراً على سرطان الكبد وسرطان الثدي عند النساء، ويحدث التهاب البنكرياس، واعتلال عضلة

القلب، وتثبيط نخاع العظام بما في ذلك التهاب الأرومة الضخمة Megaloblastic، بسبب عوز الفولات Folate deficiency الناتج عن الكحول. أما نقص عوامل التثخن المرتبطة بفيتامين "K" فيسبب تقرح الكبد، والصدمة psoriasis، وتأثيرات عديدة على المنظومة الهرمونية التي تتضمن الرطاء Hypothalamic والغدة النخامية، لذا يجب تفسير استقصاءات الهرمونات بحذر؛ يحدث تقفع "تقلص العضل الدائم" دوبيوتريان Dupytren Contracture.

فرط ضغط الدم Hypertension. إن تناول الكحول بكميات كبيرة وبصورة مزمنة هو سبب هام لارتفاع ضغط الدم، ولابد من مراعاة ذلك دائماً عند تشخيص الضغط وعلاجه، قد يكون الإقلاع عن تناول الكحول كافياً لإبعاد العلاج بالأدوية أو تخفيفه. ولكن تناول الكحول في المناسبات الاجتماعية قد يرفع ضغط الدم، ويجب إعلام المصابين بفرط ضغط الدم. وعموماً يمكن القضاء على معظم الآثار المذكورة أو كلها في الأطوار الأولى إذا تم الابتعاد عن الكحول.

يمكن إيقاف المرض في الحالات المتطورة (عدا السرطان) ولكن يمكن أن يستمر المرض ويتفاقم في الحالات الوخيمة. عندما كان النبيذ يوزع بالبطاقات في باريس فرنسا أثناء الحرب 1939 - 1945م انخفض معدل الوفيات من تشمع الكبد إلى سُدُس المعدل السابق. ولكن بعد خمس سنوات من الحرب ارتفع المعدل لمستواه السابق.

البروتينات الشحمية في الدم Blood Lipoproteins

يزيد تناول الكحول بكميات معتدلة من البروتين الشحمي العالي الكثافة (HDL C) ويقلل من البروتين الشحمي المنخفض الكثافة (LDL-C)، وهذا قد يفسر الأثر الواقي المشاهد ضد مرض القلب الإقفاري Ischemia (انظر أدناه).

متلازمة الاعتماد على الكحول³²

Alcohol dependence syndrome

نوقشت المظاهر العامة للاعتماد سابقاً. يتفاوت الاعتماد

³² يُعَدُّ تقرير منظمة الصحة العالمية هنا، مصطلح على "الكحولية (دمان السكرات) alcoholism"



الشكل 4.10: ملامح الاعتماد على الكحول

جسدياً على الكحول، كما يحدث عندما يدخل مريض أو مجروح معتمد جسدياً على الكحول إلى المستشفى، إذ يمكن أن تظهر عليه متلازمة الامتناع (هياج وقلق وزيادة في نشاط الجهاز الودي المستقل Sympathetic autonomic activity). ويظهر عليه في غضون ست ساعات إصابة دُهانية حادة (الهذيان الارتعاشي) والثوب (في خلال 72 ساعة).

يجب أن يُسحب الكحول تحت الاشراف في المستشفى وأن يعطي المريض Chlordiazepoxide بالغم (10 - 50 ملغ) أربع مرات يومياً وتُنقص الجرعة بالتدريج خلال 7 - 10 أيام. أما التعرض لهذا الدواء لأكثر من هذه المدة فيجب تجنبه لما يترتب عليه من اعتياد على الدواء. ربما تُعطى مُخَصِّرات

"معاقرة المسكرات" بين الذين يتعاطون الخمر في المناسبات الاجتماعية والذين يسعون أساساً للنشوة، وبين الذين يتناولون مشروباً بعد يوم عمل أو في أي يوم، وبين الأشخاص الذين يشعرون بالحاجة للكحول ولا يرغبون في تركه، وبين الشخص الذي يكون أسيراً للحاجة لتناول الكحول ولا يستطيع المقاومة ومحور حياته هو البحث عن الكحول. والعوامل الرئيسية التي تحدد الاعتماد الجسدي هي: الجرعة وتكرار تناولها ومدة إدمان الكحول.

السحب من الكحول

WITHDRAWAL OF ALCOHOL

يسبب السحب من الكحول المفاجئ من شخص معتمد

لأنخفاض ضغط الدم، والتعرق، والصيق وضيق النفس، والصداع، وألم الصدر، والغثيان والقيء وقد حدث ذلك حتى باستخدام كميات قليلة من الكحول (كالتسي توجد في بعض الأدوية التي تؤخذ بالغم وغسولات الفم). أما ردود الفعل الوخيمة فتتضمن الاحتلجات والوهط الدوراسي وقد يقوم بعضهم باستخدام جرعة تجريبية من الكحول وتحت إشراف طبي بعد اليوم الخامس ولذا يمكن تعلم المرضى ما يتوقعونه وأيضاً يخشونه على كره الكحول.

الحدود المأمونة للاستهلاك المزمن

SAFE LIMITS FOR CHRONIC CONSUMPTION

لا يمكن تعريف هذه الحدود بدقة. ولكن المريض وغير المريض يتوقعان بعض التوجيه، ويتمنى الأطباء والجهات الحكومية تقديم المساعدة وقد ينصحون بطريقة معقولة بالحد المأمون أو الحد الأعلى (بحسب) (وعند عدم وجود موانع لاستعمال الكحول لشخص ما) فقد يكون هذا الحد كما يأتي: للرجال لا يتعدى 21 وحدة في الأسبوع (وليس أكثر من 4 وحدات في أي يوم) وللنساء لا يتعدى 14 وحدة في الأسبوع (وليس أكثر من 3 وحدات في اليوم)³³. وأما تناول كميات أكثر من المذكورة سابقاً وبمعدل ثابت فيحمل خطورة متنامية على الصحة. وأما في مجتمعات أخرى قد يكون الحد الأعلى المسموح به أعلى أو أدنى.

إن السكر الذي يعاني من تليف الكبد وتشمعه عادة ما يكون قد تناول حوالي 23 وحدة (230 مل أو 184 جرام) يومياً لمدة عشر سنوات. كان الاعتقاد ومن زمن بعيد أن مجموع الاستهلاك عبر الزمن يعد العامل الحاسم في حدوث تليف الكبد. وتشمعه. يصاب المرطون في الشرب بالتشمع بمعدل 2% في العام أما نوع الشراب (بيرة، نبيذ، روح الخمر Spirits) فليس له علاقة بالحالات المضاعفة على الصحة.

تحوي قارورة من روح الخمر (750 مل) حوالي (300 مل، 240 جرام) من الكحول (40% بالحجم). لا يستطيع الشخص العادي استقلاب أكثر من حوالي 170 جرام في

³³ تقرير من المجموعة العاملة داخل اقسام، 1995، الشرب (السُّكْر) المخسوس. قسم الصحة.

المستقبلات الإدرينالية من نوع بيتا β - adrenoceptor blockery لإضعاف الأعراض المصاحبة للشطا الودي الزائد. أما مظاهر العناية العامة مثل الاهتمام بتوازن السوائل والكهارل في الجسم فهي هامة. عادة ما يعطى المريض الفيتامينات ولاسيما الثيامين، الذي يشيع عَوَزُه عند الكحوليين وقد يعجل عدم ترافق محلول الفلوكوز، الوريدي بالثيامين إلى حدوث اعتلال دماغي -Wenickes encephalopathy.

معالجة الاعتماد على الكحول

Treatment of alcohol dependence

الدعم النفسي أهم من الأدوية، ومع ذلك فهي قد تساعد.

أكامبروسات Acamprosate يشبه هذا الدواء في تركيبته الكيميائية الغلوتامات Glutamate وحمض غاما بوتيريك (GABA) ويبدو أنه يقلل من الأثر المهيح الذي تحدثه الحموض الأمينية مثل الغلوتامات ويعادل من نقل الإشارات عبر الأعصاب الذي تحدثه GABA. إن أخذ دواء أكامبروسات Acamprosate مدة عام مصحوباً بالاستئصاح Counseling والدعم النفسي والاجتماعي يؤدي لزيادة الأيام الخالية من الكحول والفرصة للإقلاع. في النهاية قد تستمر هذه المنفعة لمدة عام بعد وقف العلاج. يمتلك الأكامبروسات تأثيرات ضائرة على الجهاز الهضمي ويسبب طفحاً.

ديسلفيرام Disulfiram (Antabuse). قد تُجرى عند مدمني الخمر والذين هم بصحة جيدة ولهم دافع محاولة لمعهم عن الشرب بإحداث أثر سريع غير سار. يبط الذي سلفيرام إنزيم ألدهيدديهيدروجيناز Aldehyde Dehydrogenase مما يؤدي إلى تراكم أسيتيل ألدهيد Acetaldehyde (مُسْتَقْلَب سام ناتج من الكحول). إن الهدف من إعطاء الديسلفيرام أن يجد المرضى إن التجربة غير سارة مما يجعلهم يتفادون الكحول.

لا بد من إعطاء الديسلفيرام بإشراف الاختصاصي فقط، ويحدث رد الفعل النموذجي بعد خمس دقائق ويكون متوسط الاحتطار، ويتضمن توسماً عاماً للأوعية الدموية مما يؤدي

والطول، وضعف تنسيق الحركة، ونقص التوتر Hypotonia، وصغر المقلتين، وقصر الشق الجفني، وفقدان جسر الأنف³⁵ Nasal bridge.

تظهر هذه المتلازمة عند 10% من أطفال مدمنات الكحول. وأما عند النساء اللاتسي يتناولون 10 وحدات من الكحول فقد يصل معدل الوقوع إلى 30%.

الرضاعة Lactation. قد يؤدي تناول كميات قليلة من الكحول من قبل الأم إلى تأخير تطور الجهاز الحركي Motor عند الطفل ولا يعرف بالضبط تأثير ذلك على تطور الجهاز العصبي.

المشروبات الكحولية ومعدل الوفيات

Alcoholic drinks and mortality

يخفض تناول كميات قليلة من الكحول معدل الوفيات. ولكن زيادة هذه الكمية قليلاً لا يؤثر على المعدل، وأما عند تناول كميات كبيرة فإن المعدل يرتفع.

أما الفائدة من تناول كميات قليلة فترجع بصورة رئيسية لانخفاض معدل الوفاة بسبب المرض القلبي الوعائي الدماغي Cardio - and cerebrovascular disease للرجال فوق 40 سنة وللنساء اللاتسي بلغن سن الإياس والذين يتناولون وحدة إلى وحدتين من الكحول يومياً. وإن تناول أكثر من وحدتين لا يجلب أي فائدة صحية إضافية. وقد تكون آلية تخفيض معدل الوفيات بسبب الزيادة في نسبة الشحوم العالية الكثافة مقارنة بالشحوم القليلة الكثافة HDL/LDL وقد يكون أيضاً سبب تقليل تكتس الصفيحات الدموية.

يبدو أن التأثير راجع للكحول نفسه على نحو رئيسي ولكن قد تسهم بعض المكونات Ingredients غير الإيثانول (مضادات الأكسدة والفينولات والفلافينويدات) في ذلك (انظر ادناه).

يرتفع ارتفاع ذراع الخط البياني أي زيادة معدل الوفيات مع زيادة تناول كميات كبيرة من الكحول وله علاقة

اليوم. إن الذين يتناولون الخمر المركزة في عطلة نهاية الأسبوع يعطون أكبادهم وقتاً لترميم التلف وهم أقل عرضة لتلف الكبد من الأشخاص الذين يتناولون الكمية نفسها كل يوم.

الحمل، الجنين والرضاعة

Pregnancy, the fetus and lactation

من غير المتوقع أن يحدث الحمل عند النساء المدمنات للكحول (اللواتسي فقدان دورقهن بسبب إصابة الكبد). يتصاعف معدل الإسقاط التلقائي miscarriage بتناول وحدة إلى وحدتين في اليوم.

ربما يصاب الجنين في بداية الحمل (متلازمة الجنين الكحولية Fetal alcohol syndrome). وقد تكون بسبب ناتج الاستقلاب الأسيتيل ألدهيد Acetaldehyde ولذا فإن تناول كميات كبيرة في فترة قصيرة (في حفلة صاخبة) أخطر من تناول الكمية الكلية نفسها موزعة على عدة أيام. إن أكثر فترات الحمل عرضة للتأثر هي من 4 - 10 أسابيع. ولا يمكن تحقيق الحماية بطريقة مؤكدة. أما بعد تشخيص الحمل (عادة ما يتم من 3 - 8 أسابيع) فليس هنالك أي تأكيد للحد الآمن للجنين من تناول الكحول أثناء الحمل ولكن من غير العملي ترك الأمر عند هذا الحد. والمقترح أنه إذا لم تتمكن من تحقيق الوضع المثالي (الإقلاع الكلي) فإن على النساء الحوامل أو اللواتسي يفكرن في الحمل أن لا يتناولن أكثر من وحدة إلى وحدتين في الأسبوع، وعليهن تجنب تناول كميات كبيرة تؤدي إلى الانسمام³⁴ Intoxication.

وبجانب متلازمة الجنين الكحولية ثم تأخر في نمو الجنين بواقع 1% لكل 10 غرام من الكحول يومياً وهذا التأخر في النمو لا يمكن تعويضه لاحقاً.

متلازمة الجنين الكحولية Fetal alcohol syndrome

تتضمن الخصائص التالية: صغر حجم الدماغ Microcephaly، والتخلف العقلي مع التهيج في سن الرضاعة، ونقص الوزن

³⁵ For picture see Streissguth A P et al 1985 Lancet 2.85 .

³⁴ تقرير من المجموعة داخل القسم، 1995، الشرب (السُّكْر) الخسوس. قسم الصحة

Tinidazole.

مضادات تخثر الدم الفموية *Oral anticoagulant* يؤثر الكحول على أداء هذه الأدوية والتحكم فيها لتأثيره الحاد على الكبد، مما يقلل الاستقلاب أو يريده بتحفيز إنزيمي، ولا يرجح أن يسبب التناول بكميات معتدلة إزعاجاً.

مضادات الصرع *Antiepilepsy* يمكن استقلابها بسرعة بسبب تحفيز الإنزيمات مما يسهم في التأثيرات الضائرة المعروفة لهذه الأدوية على الصرع.

منظمات أوكسيداز أحادي الأمين *Manoamine oxidase inhibitors (MAOIs)* تحتوي بعض المشروبات الكحولية وغير الكحولية؛ التيرامين Tyramine بكميات تكفي لإحداث تغير مفاجئ وارتفاع في ضغط الدم عند الأشخاص الذين يتناولون تلك الأدوية.

الاستعمالات المختلفة للكحول *Miscellaneous uses of alcohol*. يربس الكحول البروتينات ويستخدم لتقوية الجلد عند المرضى الملازمين للفراش. يقلل الاستخدام الموضعي إفراز العرق ولذا يهدئ الحكمة الجلدية. ويستعمل كمطهر للجلد 70% (بالوزن) أو 76% (بالحجم) وله مفعول قوي. قد يحقن الكحول في بعض الأحيان لتخريب الأنسجة العصبية في حالات الألم الشديد. (التهاب العصب الثلاثي التوائم Trigeminal neuralgia والسرطان الذي يكتنف الأعصاب).

المُسكّنات النفسية أو مُحَدِّثَات الهَلُوسَة

Psychodysleptics or hallucinogens

تحدث هذه المواد تبدلات عقلية تشبه التبدلات التي تلازم بعض الحالات النفسية. وتستخدم من قبل الأشخاص الراغبين في تجربة جديدة، أو الذين يحاولون الهروب من واقعهم.

كثيراً ما تختلف التجربة مع هذه الأدوية حسب توقعات المُستعمل والحالة العقلية والشخصية والبيئة المحيطة. ويمكن تحضير الأشخاص بصورة تجعلهم يحصلون على تجربة سارة بدلاً من أخرى غير سارة.

بالآثار الضائرة والمعروفة عن الكحول ولكن أيضاً بسبب الالتهاب الرئوي (الذي قد يكون ناتجاً عن الآثار الثانوية) للكحول أو للإفراط في التدخين لمتناولي الكحول.

وأما القول بأن التأثير المخصّن للقلب يختلف بين أنواع الخمر فهو موضع نقاش وأما الادعاء بأن النبيذ Wine له ميزة على المشروبات الروحية Spirits فلم تؤكد الدراسات المختلفة³⁶. إن الأهمية الاجتماعية للكحول مقرونة بالمشكلات العلمية الجوهرية التي أبرقها تلك الدراسات يجعل الأمر برمته مصدر خلاف وقضية جدالية.

الكحول والأدوية الأخرى

Alcohol and other drugs

إن كل منظمات الجهاز العصبي المركزي (المنومات، والمهدئات، ومضادات الصرع، ومضادات الهستامين) قد تزيد تأثير الكحول، وقد يكون هذا مهماً وفي الجرعات العادية على قيادة السيارات. ولكن عند إعطاء منومات أو مهدئات لمرضى معروف عنهم أنهم يعاقرون الحمر، يجب إنذارهم بإيقاف تناول هذه الأدوية عندما يتناولون الكحول. وقد حدثت وفيات نتيجة لتناول الكحول والأدوية مجتمعة. إن الأشخاص الذين يعتمدون على الكحول وبغية الأدوية *Alcohol and other drugs* ولديهم تحمل طبيعي للكحول، فإنهم يتحملون أيضاً منظمات الجهاز العصبي المركزي (المخدرات الهيدروكربونية)، ولكن بالطبع فإن التآزر يحدث بين الكحول وبين هذه الأدوية، ولكن لا يوجد تحمل متصالب ومكسب للأفيونيات.

تفاعل شبيه بتأثير الديسلفيرام *A disulfiram like reaction* يحدث هذا التفاعل مع بعض الأدوية مثل المترونيدازول Metronidazole، والغريزوفولفين، والسيكاماندول Cefamandole، والكلوروبروباميد Chlorpropamide، والبروكاربازين Procabazine، (وربما) التينيدازول

³⁶ Rimm E B et al. 1996 Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease. is beer, wine or spirits? British Medical the effect due to Journal 312: 731 - 741

التجربة مع المسكنات النفسية

Experience with psychodysleptics

يسرد فيما يلي وصفاً وجيزاً للتجارب مع محدث الهلوسة، LSD (Lysergic acid diethylamide, Lysergide) في أشخاص طبيعيين يصلح لأن يكون نموذجاً للتجارب مع عقاري المسكاليين Mescaline واليسلوسيبين Psilocybin.

• قد تحدث ضبابية في الإبصار وقد تحدث هلوسة. لا تحدث هذه الآثار عند الكفيف أو الذي يضع عصابة على عينيه. تبدو الأجسام مشوهة وتبدو الأشياء العادية مثل إشارة على الحائط وقد تغير شكلها وتكتسب أهمية خاصة.

• تزداد حدة السمع ولكن الهلوسة تصبح نادرة. أما الأشخاص الذين لا يهتمون بالموسيقى فقد يتحولون فجأة للإعجاب بها.

• قد يبدو الطعام رديئاً وكأنه رمل في الفم.

• قد تصبح الأطراف في وضع غير مريح.

• قد يظهر الوقت وكأنه قد توقف أو يمر ببطء ولكن عادة ما يبدو سريعاً وكان آلاف السنين تمر فجأة.

• قد يشعر الشخص بالارتياح والسعادة المفرطة أو قد يصاب بالرعب أو الإحباط.

• قد يحدث الشعور بتغير الشخصية وحالات الأحلام.

تستمر هذه التجربة لساعات قليلة بحسب الجرعة وتحدث بعدها فترات من العودة للحالة الطبيعية التي تزداد باضطراب.

تضمن الأعراض الجسدية العنيان، والدوار، والخدر، والتسميل، والوهن، والنعاس أو الحمول، والارتجاف، وتوسع حدقه العين، وعدم القدرة على تنسيق الحركات العضلية الإرادية، وتفاوت الآثار على الجهاز القلبي الوعائي والتنفسي، وربما تعكس حالة القلق المتدبدب.

تمة حالات كثيرة من الوصف الحسي المثير للتجربة مع أدوية الهلوسة لأن لها رواجاً وسط المفكرين إذ بدأ ألدوس هكسلي³⁷ Aldous Huxley في نشر تلك التجارب وحالات الوصف المملة للكثيرين عدا مؤلفها وأولئك الذين يفعلون

³⁷ Huxley A 1964 The doors of perception. Chatto and Windus, London

الشيء نفسه. ليس لهذه الحالات أي قيمة دوائية، وتنعكس تركيز المؤلف على ذاته أكثر من علم الأدوية، وينطبق الشيء نفسه على ما ينشر من روايات حول الإدمان وكيف تكون عندما تصبح مدمناً.

المواد الفردية Individual substances

الليزرجيد (L.S.D) LYSERGIDE

يحتوي حمض الليزرجيك على النواة الموجودة في قلوأيات الأرغوت Ergot alkaloids. اكتشفت مادة L.S.D في عام 1943م عن طريق باحث سويسري يبحث عن مواد مقوية ومشطية في مشتقات قلوأيات الأرغوت. تشبه مادة L.S.D النيكيتاميد Nikethamide. شعر عند تناوله لهذه المادة بأطوار غريبة وهلوسة مما دفع الباحث لأخذ جرعة ليكشف الفاعلية غير العادية لهذا العقار. الجرعة القموية الفاعلة هي 30 ميكروغرام. العمر النصفي هو 3 ساعات (انظر وصف التجربة اعلاه) والآلية التي يعمل بها L.S.D معقدة وتتضمن الأثر الناهض على مستقبلات خماسي الهيدروكسي تربتامين - 5 HT في الجهاز العصبي المركزي.

يحدث تسرع المقاومة Tachyphylaxis (التحمل الحاد) تجاه L.S.D. ربما يحدث الاعتماد النفسي، أما الاعتماد البدني فلا يحدث.

تتضمن الآثار الضائرة الوحيدة التفاعلات النفسية (يمكن أن تتأخر في بدايتها) مع الانتحار.

أما آثار L.S.D في الحيوانات فعربية ولافتة للنظر، فسمكة الشمس تصبح عدوانية، أما السمكة السيامية Siamece المقاتلة فتطفو رافعة أنفها وذيلها إلى أسفل. أما الماعز فيسير بطريقة غير معتادة وبمط متكرر ومتواصل. أما الفيل فيظهر شكلاً عارضاً من السلوك الجنسي أو الجانح.

المسكاليين Mescaline هو قلوأسي من نبتة الصبار المكسيكي Peyote cactus (مشتق من الكلمة اسديا Peyotl وتعني الرسول المقدس)، يقطع رأس النبتة ويجفف ويستخدم شكل برعم الصبار في الحفلات الدينية. لا يحدث المسكاليين

فنسيكلودين Phencyclidine يعرف هذا العقار بعقار الملائكة Angel dust، اكتشف في أثناء البحث عن مخدر (بنج) ويريدى. يشبه هذا العقار البيثيدين Pethidine من حيث التركيب الكيميائي. يحدث تسكيناً دون فقدان الوعي ولكن مع فقدان الذاكرة في الإنسان (التخدير التفارقي Dissociative anesthesia). ثمة مضاعفات أمام مساق هذا العقار بعد العملية إذ يظهر الاضطراب النفسي. ولقد قلَّ اهتمام أطباء التخدير به فيما استمر اهتمام الأطباء النفسيين، وبدأ استخدام العقار في التحارب العلاجية، ومن تلك التحارب اكتشف المخدر الكيتامين Ketamine، ويمكن أن تحدث الجرعة المفرطة هياجاً، وضيقاً تنفسياً، وهلوسة، وذهاناً Psychosis ويمكن أن يحدث في الحالات الخطرة بوبات الصرع، والسبات (غيبوبة)، والارتفاع الشديد في درجة الحرارة، وتصلب العضلات وتحلل الريدات rhobdo-myolysis.

سايلوسيبين Psilocybin يشق هذا العقار من فطر سايلوسيب Psilocybe (الفطر السحري Magic Mushroom) الذي يعم في كثير من البلدان. لهذا العقار علاقة بعقار L.S.D.

الحشيش CANNABIS

تحصل على الحشيش من نبتة cannabis sativa السنوية وله أنواع مختلفة هي *cannabis indica*، *cannabis americana*. يطلق على المستحضرات التي تُدخَّن اسم مارجوانا marijuana (العشب، بوت Pot وغير ذلك) وتتكون من الأوراق والأزهار المسحوقة. هنالك أسماء محلية ومنها: غابجا (الهد ودول البحر، الكاربسي)، الكيف (المغرب)، داقا (أفريقيا). تعرف العصارة التي يُحصل عليها من النبتة باسم الحشيش (حاش). يستخدم اسم كنبائيس cannabis ليشمل كل التركيبات المذكورة أعلاه. لما كانت معظم التركيبات غير قانونية فليس مستغرباً أن تكون غير نقية ومتغيرة الفاعلية. تنمو النبتة برياً في أمريكا³⁸ وأفريقيا وآسيا ويمكن رعايتها

اعتماداً خطيراً والعقار ليست له أهمية كبيرة عدا لبعض أعضاء الجمعيات الموجودة في أمريكا الشمالية والوسطى وللأطباء النفسيين ومتخصصي الكيمياء الحيوية الراغبين في التعرف على الآلية التي تسبب الحالات النفسية Psychotic states.

التهنامفيتامين Tenamfetamine (الوجد، MDMA): ميثيلين ديوكسي ميثيل أمفيتامين methylenedioxy-met- amphetamin) تشبه هذه المادة مادة المسكالك Mescaline في التركيب الكيميائي وأيضاً مادة الأمفيتامين Amphetamine. سجل هذا الدواء في البداية كدواء اختراع لتقليل الشهية في عام 1914م. واكتسب حديثاً شهرة كبيرة كعقار للرقص في حفلات الهنديان Rave، إذ يعدّ ضرورياً لمواكبة الإيقاع الموسيقي، ويبدو بشكل الأقراص أو المحافظ Capsules، وله أسماء مشهورة ومنها الحمامة البيضاء، البيرغر الأبيض، الأحمر والأسود ودينس Denis. ينه التهنامفيتامين المستقلات الأدرينالية بيتا المحيطة والمركزة ولذا فالآثار الفارماكولوجية خيط من الإجهاد الجسدي وفقد السوائل والشعور بالحرارة. قد يحدث عند الأفراد المستعدين (الذين يعانون من ضعف في المستقبلات التي تعرض CYP 450 2D6 العديدة الأشكال) رد فعل وحيم ذاتي التحساس Idiosyncratic، وقد يكون خطيراً وقتلاً مع ارتفاع مفاجئ في درجة الحرارة، وتشنجات وتختل منتشر داخل الأوعية الدموية وتحلل الريدات rhabdomyolysis والفشل الحاد في وظائف الكبد والكلىتين، يتضمن العلاج: الفصم المشط، والديازيبام Diazepam لعلاج التشنجات، ومحصر مستقبلات الأدرينالين من نوع بيتا Atenolol لعلاج تسرع القلب (الحفقان) ولحصار ألفا يستعمل الفنتولامين Phentolamine لعلاج ارتفاع ضغط الدم، ويستعمل دانترولين Dantrolene لعلاج ارتفاع درجة الحرارة الشرجية لأكثر من 39 درجة مئوية.

في حالات الاستخدام المزمن فإن التصوير المقطعي بالإصدار البوريتروني PET يوضح اختلالاً وظيفياً في العصبونات neurodegenerative مما يندر بخطر تغييرات تنكسية Degenerative تصاحب الاستخدام المزمن لهذا العقار.

³⁸ يُقال أن أشبع طلع pollen موجود في هواء سان فرانسيسكو، وكاليفورنيا

بنجاح في المناطق الدافئة في جنوب بريطانيا.

الحركية الدوائية Pharmacokinetics

أن أهم ما في مجموعة المركبات الكيميائية التي يحتويها الراتين Resin الكانابينويدات cannabinoids الزيتية، بما في ذلك تيتراهيدروكانابينول (THC) Tetrahydrocannabinol، وهو المسؤول عن التأثير النفسي. تتفاوت عينات الراتين في محتواها من الكانابينويدات ونسب تلك المحتويات حسب مصدر النبتة؛ كلما تقدم في العمر عينة الراتين، فإن محتواها من THC ينحدر. ويتفاوت محتوى العينة من (THC) من صفر إلى 8%.

أما دحان سيجارة الحشيش (تعتمد طريقة الاستعمال على أخذ نفس عميق وإمساكه لإعطاء الفرصة لامتصاص أكبر كمية) فيوصل 25 - 50% من محتوى (THC) للجهاز التنفسي.

العمر النصفي لمركب (THC) هو 4 أيام، وتحور الكانابينويدات الأخرى داخل الجسم مما ينتج عنها عدة مُستقلبات والعديد منها له تأثير نفسي. تدوب هذه المركبات في الشحم بسرعة وتخزن في شحوم الجسم وتطلق منها ببطء³⁹. تثبط الإنزيمات الكبدية التي تقوم باستقلاب هذه المركبات بصورة حادة ولكن يمكن تحريضها بالاستخدام المزمن لتركيزات غير نقية.

الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics

إن اكتشاف مُستقلبات الكانابينويدات CB₁ (يعبر عنها من قبل العصبنونات في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي) ومستقلبات CB₂ (يعبر عنها من قبل خلايا المناعة) ووجود ناهضات داخلية المنشأ endogenous agonists يفسح الطريق لاستعراف الآليات التي يعمل بها (THC) مع أنها لم تُعهم بعد.

هو طلع بات الحشيش cannabis، أُستنتج على نحو مخالف للعارف.

³⁹ تبقى الكانابينويدات cannabinoids قابلة للكشف في البول لمدة وسطها 4 أسابيع عندما يقطع مستخدمها المزمن عن تعاطيها، وقد تطول 11 أسبوعاً قبل الحصول على 10 اختبارات يومية متتالية سلبية (Ellis GM et al 1986 Clinical Pharmacology and Therapeutics 38: 572).

التفاعلات النفسية مختلفة، وتتأثر بسلوك المجموعة، وتبدأ في خلال دقائق من الشروع في التدخين وتستمر حوالي 2 - 3 ساعات. يحدث الشفق Euphoria (الشعور بالنشاط والخفة) عموماً، ولكن ليس باضطراب مع القهقهة أو الضحك والتي تبدو للمراقب وكأنها بدون هدف. تصبح الحواس أكثر حيوية ولا سيما حاسة النظر visual. ويمكن أن يزيد التباين وشدة الألوان دون حدوث تغير في حدة النظر. يتشوه حجم الأشياء والمسافة. وبعدها يخفئ الإحساس بالرسم مما يؤدي للإحساس المزعج بانعدام الزمن. أما الذاكرة القريبة والتركيز الانتقائي فيصحان ضيقين. تنسى بداية الجملة قبل إكمالها ويصح الشخص قابلاً للإيحاء ويسهل صرفه أو إلهائه.

أما الاختبارات النفسية: أي الحساب العقلي، وإبدال الأرقام بالعلامات واختبارات المتابعة كلها فتظهر ضعف هذه المهارات وقد تترافق بالشعور بالبصيرة العميقة والحقيقة. قد يستمر الخلل في الذاكرة لأسابيع بعد الإقلاع عن تناول العقار.

يصبح التركيز غير فاعل بمحرد ضعف الذاكرة، لأن الأشكال الحالية للانتباه لا يتم تذكرها. مع هذه الحالة يقل الإحساس بالخطورة أو العواقب.

إن المندesh واللافت للانتباه في هذه الظاهرة، أنها تكون كموجات متقطعة تؤثر في المراج وفي الانطباع النظري، والإحساس بالزمن والإحساس بالأبعاد وبوظائف أخرى.

إن الآثار المرغوبة للكانابينويدات، كغيرها من مُحدِّثات الهلوسة، لا تعتمد على توقعات المستخدم والجرعة فقط ولكن تعتمد أيضاً على الوسط الاجتماعي والشخصية وقد تحدث للفرد تجارب عبقرية أو إهامية. مثال ذلك حشيشة فودج⁴⁰ Haschich Fudge.

"ما يمكن أن نزرعه أي أحد في يوم مطير. هذا هو طعام الخنة الشفق" النشاط والخفة" وعواصف متألفة من الصحك وأحلام اليقظة الشاطحة وامتداد شخصية الفرد في عدة

⁴⁰ من كتاب الطهي (الطبخ) مؤلفه Alice B Toklas Michael Joseph، 1954، لندن. كان المؤلف رقيقاً إلى Gertrude ("الورد هو الورد هو الورد") Stein (1874 - 1946).

اتجاهات في وقت واحد - هذه جميعها متوقعة برضى تام. إن أي شيء قامت به القديسة تريزا⁴¹ تقريباً يمكن أن تقوم به بصورة أفضل .

ولكن هذا لا يمكن التعويل عليه.

قد تكون الآثار مزعجة لاسيما عند الأشخاص الذين ليس لهم خبرة وخصوصاً الشعور بانعدام الزمن وفقدان التحكم في العمليات الذهنية. قد يصل الشعور بعدم الارتياح في بعض الأوقات إلى حالة كرب واضطراب شديد مع استرجاع الهلوسات التي مرت به مسبقاً، ومثال ذلك LSD. هناك أيضاً ولاسيما في حالة المستخدم بصورة متكررة، نزعة للتفكير الرورانسي paranoid (جنون العظمة أو الارتياب). يؤدي الاستعمال العالي أو المتكرر لحالة ذهانية، ويمكن هذه الحالة أن تزول سريعاً عند استخدام الحشيش لفترات وجيزة ولكن بصورة بطيئة في حالة الاستخدام الكثير. توحى البيئات إلى أن الاستعمال المزمّن قد يُورث الفصام عند الأفراد المستعدين.

ينتهي تأثير الجرعة الحادة بنعاس ونوم. ويزعم أن الرواة لم تحدث.

التحمل Tolerance، يحدث التحمل مع الاستخدام الكثير المستمر مع ظهور متلازمة السحب (الاكتئاب والقلق واضطراب النوم والرجفان وأعراض أخرى). يجد العديد من مستخدمي الحشيش صعوبة في الإقلاع عنه. وفي دراسات على القروء التي تناول الحشيش بنفسها وجد أن الاستخدام العفوي أو التلقائي لا يحدث، ولكن بمجرد استعمال الدواء يظهر على القروء سلوك البحث عن الحشيش، يوجد أشخاص يتحملون عقار LSD أو الأفيويات نتيجة للاستخدام المتكرر بطريقة طبيعية مع الحشيش ولكن يبدو أن هنالك تحمل مشترك بين الكانابينويدات والكحول.

متلازمة انعدام الدافع Amotivational syndrome. يدل هذا المصطلح على حالة غير واضحة تماماً، وتتراوح ما

بين الشعور بعدم الارتياح والإحساس بكون الشخص غير فاعل وحتى الوسن (النعاس) الشديد مع السلبية في المجتمع والتدهور. ويصعب الحكم عما إذا كانت الخلال traits الفردية والرفض العقلاني للحضارة التكنولوجية لها علاقة بالموضوع. وفوق ذلك فإن إمكانية انعكاس الحالة وعلاقتها مع استخدام الكانابينويدات والتعرف عليها من قبل مستخدمي الحشيش يحتم تذكرها.

الكانابينويدات والمهمات الحاذقة Cannabinoidis and

skilled tasks، مثال ذلك قيادة السيارة. يتدهور الأداء العام بشقيه الحركي والنفسي عند الشخص الساذج بصورة أكبر من الذي له خبرة. قد تكون الآثار شبيهة لما يحدث في حالة الكحول، ولكن التجارب التي لا يعلم الأشخاص أنهم يحصعونها (ولذلك لا يقومون بالتعويض فيها طواعية) يكون القيام بها صعباً كما في حالة الكحول. يدعي بعض العلماء أن الآثار طفيفة ولكن وضعت النظرة هذه في الإطار التالي من أحد المعلقين⁴²: كيف يشعر هؤلاء العلماء إذا أُحبروا أن قائد الطائرة التي ستقلهم لمؤتمر علماء النفس قد تناول سيجارة القنب الهندي (الحشيش) أو سيجارتين قبل إدارة المحركات.

الآثار الأخرى Other effects يحدث الحشيش عند تناوله عن طريق التدخين أو بالقلم احمراراً في مقلة العين (السبب الرئيسي هو توسع الأوعية الدموية وانخفاض ضغط الدم مع الجرعات الكبيرة)، يحدث الحشيش أيضاً الاضطراب في المشي (ولاسيما الحركات الدقيقة). كما يحدث سعال المدخنين المعتاد ويقل للمدخن كمية من القطران أكثر مما ينقل من سيجارة التبغ وفي التجارب على الحيوانات فإن قطران الحشيش له قدرة قطران التبغ نفسها. عادة ما تزداد الشهية للأكل.

تحدث الكانابينويدات تشوهات خلقية في الحيوانات ولكن لم يرهن على هذه الأثر في الإنسان مع وجود ضعف في عو الحنين مع الاستخدام المتكرر.

الدور العلاجي A therapeutic Role اقترح استخدام

⁴¹ لرحلت قدرة القديسة تريزا (1515 - 82) St Teresa of Avila المُنَوَّمَة levitation [حوص لمصرى الحروق لتبرعهم وتقليل الضغط على المناطق المحروقة في أجسامهم].

⁴² الدكتور Dr G Milner.

"أما الرحلة السيئة" للمريض فتكون بسبب تناول المريض لجرعة كبيرة من مضادات المسكارين الطبيعية أو المُخلقة ويفضل الديازيبام بصفة خاصة أو أي مضاد للذهان ليس له إلا تأثير ضئيل مضاد للمسكارين، مثلاً، هالوبيريدول Haloperidol. إن جرعة من مضاد للكولين إستراز Amticholinesterase لها القدرة على دخول الجهاز العصبي المركزي (فيروستيغمين أو تاكرين Physostigmine, tacrine) يكون مفيداً في حالة التفاعل الوخيم لمضادات المسكارين.

المنبهات Stimulants

الكوكايين COCAINE

إن استعمال الكوكايين منتشر وهو ممارسة قديمة وسط المزارعين في أمريكا الجنوبية، إذ يعضفون أوراق النبتة مع الجير لتحرير القلواني (كوكايين). ويدعى بأنه يريل الإرهاق والجوع الشئ عر مرض المرتفعات في الانديز الذي يظهر على السكان المحليين حتى عند سفرهم بالسيارة أو أي وسيلة مواصلات أخرى سريعة، وأيضاً للحصول على حالة نفسية سارة من الانقلاب أو الانكفاء الداخلي.

يقال بأن مضغ أوراق نبات الكوكا يحدث قوة تحمل لافئة للنظر ولكن ليس هالك ما يدعم هذا القول من ناحية علمية. بُنيت لجنة تقصي الحقائق التابعة للأمم المتحدة بوجود اعتماد dependence نفسي ولا يوجد أي اعتماد بدني. وبيّنت كذلك أن استخدام هذه الأوراق أدى إلى الإعياء وليس العكس، ودعم الخطر التدريجي لمصلحة المجموعات السكانية ذات العلاقة. ولكن ما كان (أو ما زال حتى الآن) ظاهرة مقبولة للمجتمعات القديمة المستقرة تحول الآن إلى عمل إجرامي كبير، ليس لمضغ الأوراق ولكن للتصنيع والتصدير للكوكايين النقي لإمداد المجتمعات غير السعيدة، والغنية، إذ يشكل استخدامهم مشكلة اجتماعية تصعب السيطرة عليها من قبل هذه المجتمعات المتقدمة اقتصادياً، ولا تستطيع كذلك التحكم في طلبه واستيراده، وتشدّد القضاء على الكوكايين في مصادره، أي في مجتمعات المزارعين الذين

الحشيش لعلاج العديد من الحالات التي تتضمن الألم المزمن والصداع النصفي (الشقيقة) والفرتر التشنجي في التصلب المتعدد أو في إصابة النخاع الشوكي وعدم انتظام الحركات وزيادة الشهية للأكل للمصابين. تتلازمة عوز الماعة المكتسب (إيدز) وأيضاً لعلاج الغثيان والقيء. خلصت إحدى الدراسات التي أجريت في السبعينيات⁴³ من القرن الماضي إلى أن الكانابينويدات ليست أكثر فاعلية من الكوديين في علاج الألم الحاد أو المزمن. وخلصت دراسة أخرى أجريت في السبعينيات (1970s) أن الكانابينويدات تحمي من الغثيان والقيء المحرضين بالمعالجة الكيميائية، لكن هذه الدراسة كانت قبل طرح مناهضات مستقبلات السيروتونين (وهذه لها فاعلية عالية)⁴⁴. وتجري الآن تجارب سريرية ستوضح القيمة العلاجية لكل أنواع الكانابينويدات وآثارها الضائرة ومقارنتها بالأدوية الأخرى وبالمعالجات من دون أدوية.

تدبير التفاعلات الضائرة

MANAGEMENT OF ADVERSE REACTIONS

يمكن تدبير الرائب (episodes) الخفيفة وحتى الخطيرة (الرحلات السيئة) بإعادة الثقة بما في ذلك "تهللة المريض بالكلام" وبالملاسة (الإسكاف بيده) (حالة LSD والميسكالين). والهدف مساعدة المرضى لربط تجاربهم بالواقع وتقدير أن التجربة النفسية قد أحدثها الدواء وسوف تخف. ولأن الذاكرة القريبة متعطلة فقد يستغرق العلاج وقتاً طويلاً، لأن المعالجين لا يمكن أن يتعبوا خوفاً من الانتكاسة، ولكن مع دواء فنسيكلدين Phencyclidine قد يأتي هذا التدخل بنتيجة عكسية (تسيه مفرط). ولذا يفضل إعطاء الديازيبام Diazepam أو الهالوبيريدول Haloperidol لتهللة كل الأشخاص القلقين أو المهتاجين. يمكن بالتهللة إعادة الوضع النفسي قبل المرض وبسرعة.

⁴³ Campbell FA et al 2001 Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A systematic review. British Medical Journal quantitative 323: 13 - 16.

⁴⁴ Tramer MR et al 2001 Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting quantitative systematic review British Medical Journal 323: 16 - 20

يعتمدون عليه في تدبير معيشتهم. وعندما قضي على مزارع الكوكا أصاب السكان المحليين الحرمان الاقتصادي، وخسروا استعماله التقليدي الذي كان يواسي حرماتهم.

يستخدم الكوكاين (يعرف بالثلج) كسعوط (snuff) أو يبلع أو يدخن أو يُعطى بالوريد. يُتناول للحصول آنياً على الشفق (الحفة والنشاط) القوي والذي يعقبه عادة وفي دقائق عدم ارتياح. وهذا يؤدي لاستخدام متكرر (كل 10 - 45 دقيقة) في "الجولات runs" التي عادة ما تستمر لمدة 12 ساعة. يعقب انتهاء الجولة الصدمة، وعدم الارتياح واهياج، والحاس الذي لا يقاوم، ويؤدي لنوم لساعات أو أيام. وبعد الصدمة قد يحدث الاكتئاب وتقل المقدرة على تجربة السرور (عدم الانسراح أو فقد اللذة anhedonia) أياماً إلى أسابيع.

إن الاعتماد النفسي مع الزعة القوية للبحث عن العقار يكون مميزاً للحالة حتى مع الاستخدام لفترة وجيزة أما الاعتماد البدني فقليل أو معدوم. يحدث تسرع لقاومة Tachyphylaxis والتحمل الحاد.

تُمة تشابه في الآثار النفسية بين الكوكاين والأمفيتامين (الشفق والإثارة) لكن ضعيفة، وهي تحدث بسبب حصار قبط الدوبامين Dopamine في مشابك synapses الجهاز العصبي المركزي مما يؤدي لزيادة تركيزه في المستقبلات وإحداث الشعور المميز (بالعلو).

يؤدي الاستخدام عبر الأنف لانقباض أوعية الأغشية المخاطية وفقدان حاسة الشم ويؤدي في النهاية إلى نخر الأنسجة وثقب جدار الأنف.

يحول التدخين هيدروكلوريد الكوكاين غير الطيار إلى المادة الطيارة القاعدية الحرة أو ما يعرف "بالفرقة Crack" (بإستخلاص HCL بالقلوي)؛ يتم تبخيره بالحرارة للاستخدام (يؤدي للفرقة) في عليون مخصوص من الزجاج أو يمكن خلطه مع التبغ في السيجارة. يسمح الاستنشاق مع حبس النفس بامتصاصه في الرئتين وبسرعة تماثل الحقن الوريدي. ويؤدي لشفق عارم ويصبح الفم والبuccum مخدرين.

يعطي الاستخدام بالوريد التأثير السريع المتوقع (الخطوة

Kick، الومضة Flash، الهجمة Rush). قد يخلط الكوكاين مع الهيروين (الكرة السريعة).

يُستقلب الكوكاين عن طريق إنزيم الاستراز esterases في البلازما والعمر النصف للكوكاين هو 50 دقيقة.

الجرعة الزائدة Overdose. إن تناول مثل هذه الجرعة شائع بين المستخدمين (يذكر حوالي 22% من المستخدمين بشدة أنهم فقدوا الوعي). أما الشفق والإثارة المرغوبتان فتتحولان إلى خوف حاد مع ظهور أعراض ذهانية هي: احتلاجات، وارتفاع ضغط الدم، والنزيف، وتسارع ضربات القلب (خفقان)، وعدم انتظام ضربات القلب، والارتفاع الشديد في درجات الحرارة، وانقباض أوعية القلب الدموية (يظهر وكأنه متلازمة القلب الحادة مع الألم بالصدر واحتشاء عضلة القلب). قد تحدث هذه الأعراض مع فقدان حاد في وظيفة البطين الأيسر. يجري العلاج حسب الأعراض (مع معرفة آلية العمل): يعطى الهالوبريدول (وليس الكلورومازين) لعلاج الاضطراب النفسي، والديازيبام للتشنجات، وموسع الأوعية الدموية مثال محصرات قناة الكالسيوم لعلاج ارتفاع ضغط الدم. وثلاثي نترات الغليسرين لعلاج إقفار عضلة القلب Ischaemia، (ولكن ليس محصرات مستقبلات الأدرينالين بيتا) والتي تزيد من خطورة انقباض الأوعية الدموية الناجية للقلب والتيسي يحدثها الكوكاين. يعيق استخدام الأم للكوكاين نمو الجنين ولكن التشوهات الخلقية غير مؤكدة.

الأمفيتامينات AMFETAMINES

الأمفيتامين كان له مستعملين متعددين. أما الآن فقد أُمهل استعماله للاكتئاب أو لتقليل الشهية، وإن استعماله في الرياضة يُعد مُعاقرة (سوء استعمال abuse) للرياضيين. تُمة اهتمام وقلق من استعمال الأمفيتامينات بطريقة غير مشروعة وهذا الاستعمال واسع جداً.

آلية الفعل Mode of action. يعمل الأمفيتامين على تحرير الأدرينالين (نورإبينيفرين) المخزون في نهايات الأعصاب في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي وكما في كل الأدوية

التي تعمل على الجهاز العصبي المركزي فإن الآثار النفسية تختلف باختلاف المزاج والشخصية والبيئة المحيطة وكذلك الجرعة.

يشعر الأشخاص بالشمق ويتأخر الشعور بالإعياء. مع أن الأداء البدني والذهني قد يتحسن ولكن هذا لا يعتمد عليه، يشعر الأشخاص بثقة ويظهرون مزيداً من المبادرة ويبدون أكثر قناعة بأداء أكثر سرعة ولكنه متدنٍ في دقته. وبالمقابل قد يكون هنالك قلق وشعور بالعصبية والتوتر البدني ولاسيماً بالجرعات الكبيرة، ويصاب الأشخاص بالرُعاش والارتباك، ويشعرون بالدوار. ويبدو الوقت وكأنه يمر بسرعة. يحدث الأثر المحاكي للودي Sympathomimetic على القلب الخفقان وقد يبريد عدم الارتياح والشعور بالخطر. يريد الأمفيتامين من استهلاك الأوكسجين المحيطي، مع تقبص الأوعية وزيادة الضجر والتحمل يؤدي لارتفاع درجة الحرارة في حالة الجرعة الزائدة، ولاسيما إذا قام الشخص بأي تمرين جسماني (بدني).

الاعتماد Dependence. يحدث الاعتماد للأمفيتامين ومثيلاته من محاكيات الودي Sympathomimetic، وهو أساساً اعتماد نفسي ولكن هنالك متلازمة امتناع، مما يوحي بوجود اعتماد وتحمل بدني.

يحدث الاعتماد الخفيف للأمفيتامين الموصوف طبيّاً عموماً عند الأشخاص ذوي الشخصية المرعزة، والمصابين بالاكتئاب أو الإعياء، والنساء المتوحديات. ولقد اتجه المراهقون في الستينيات (1960s) من القرن الماضي إلى الاستخدامات العارضة ليظلوا مستيقظين لسقاء في حالة الهزل والمزاج ثم للمساعدة في التعلب على التحديات التي تكون عادة في ذلك الطور من الحياة، وللأسف فإن الأدوية توفر حلاً مؤقتاً لتفادي تلك التحديات أو تأخيرها، وتوخر أكثر مما تساعد في التقدم نحو النضوج.

بالإضافة للاستعمال العموي، فإن الإعطاء بالوريد مستخدم (مع الإحساس الممتع "الومضة flash" كما يحدث مع الأفيونيات). يؤدي الاعتماد الوخيم إلى تعبيرات في السلوك وهلوسات وحتى الذهان ويمكن علاجه

بالهالوبيريدول Haloperidol. يتصاحب الامتناع بنعاس ونوم ورغبة في الأكل ويترافق في بعض الأحيان مع اكتئاب شديد مما يؤدي لرغبة جاححة لمعادلة استخدام العقار.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. العمر النصفي للأمفيتامين 12 ساعة، ويمتص سريعاً بكل الطرق المعتادة، وي طرح دون تغيير عبر البول. يحدد الإفراغ البولي على (الياهاء PH؛ لما كان مادة قاعدية، فيكون الإطراح أكبر في البول الحمضي).

التأثرات Interactions هي حسب التوقع من آلية عمل الأمفيتامين ومثال ذلك: معاكسة مخفضات الضغط؛ ارتفاع الضغط الوخيم مع مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين MOAI ومحصرات مستقبلات الأدرينالين بيتا.

التسمم الحاد Acute poisoning يتظاهر التسمم كاستثارة وكآثار محاكية للودي؛ قد تحدث التشنجات، وتظهر في حالة الاستخدام المفرط الحاد أو المزمن على الشخص حالة تشبه الفصام المصحوب بالنشاط الزائد مع الارتياح والهلوسة. يحدث ارتفاع درجة الحرارة مع عدم انتظام ضربات القلب وينتهي بالفشل القلبي الوعائي والوفاة. يجري العلاج بالكولريومازين ومضاد ارتفاع ضغط الدم، مثلاً لايبيتالول Labetalol عند الحاجة؛ تعطي هذه الأدوية التسكين وتحتصر مستقبلات الأدرينالين ألفا وبيتا (ليس بيتا فقط) وبذلك لا يحتاج الشخص لتسريع الإطراح إلى محمضات البول.

الجرعة المفرطة المزمنة Chronic Overdose قد تحدث حالة نفسية تحاكي الفصام، قد يحدث التهاب الأوعية الدموية في الدماغ والكلية وقد يكون ذلك بسبب إفراز الأميات المصبضة للأوعية من الصمغيات الدموية أو هيايات الأعصاب، قد يحدث ارتفاع وحيم في ضغط الدم نتيجة لالتهاب الأوعية الدموية للكلية.

تتضمن الأدوية التي لها بنية كيميائية قريبة من الأمفيتامين الديكسا أمفيتامين الذي يستعمل لعلاج النوم الذي لا يقاوم وفي علاج نقص الانتباه التصاحب مع فرط النشاط (ADHD) Attention Deficit Hyperactivity

Disorder (انظر الفصل 19)، ميثيل فنيديات Methyl-phenidate الذي يستعمل لعلاج ADHD، التيبا أمفيتامين tenamfetamine، فترمين phentermine وثنائي إثيل بروبيون diethylpropion، والبيمولين pemoline.

مثيل زانثين (زانثينات)

METHYLBXANTHINES (XANTHINES)

الزانثينات الثلاثة الموجودة في النباتات الكافيين، الثيوفيلين والثيوبرومين، وآثارها النوعية متشابهة ولكنها تختلف في الفاعلية.

- الشاي يحتوي الكافيين والثيوفيلين.
- القهوة تحتوي الكافيين.
- الكاكاو والشوكولاته تحتويان الكافيين والثيوبروفين.
- سحر الكولا cola nut (مشروبات الكولا) تحتوي على الكافيين.

الثيوبرومين ضعيف وليست له أي أهمية طبية.

آلية الفعل Mode of Action الكافيين والثيوفيلين هما أفعال معقدة ولم تتوضح بطريقة قاطعة، التي تتضمن تثبيط تأثيرات إنزيم فوسفوديستراز Phosphodiesterase. (الإنزيم الذي يكسر أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي AMP، انظر آنفاً) على توزيع الكالسوم داخل الخلايا وعلى الوظيفة أدرينالية الفعل. عند استعمال الثيوفيلين (في شكل أميوفيلين) جنباً إلى جنب مع السالبيتامول لعلاج الربو فإن تأثيره يضيف مزايا للقصة الهوائية ولكن يزداد الخطر على القلب.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics يختلف امتصاص الزانثينات بعد أخذها بالفم أو عن طريق المستقيم باختلاف نوع المسحور المستعمل. وهو راساً عادة (95%) يمتص، استقلاب الكافيين بين الأفراد كثيراً (t_{1/2} 2 - 12h). تُستقلب الزانثينات (أكثر من 90%) عن طريق إنزيمات الأوكسيداز ولها وظائف مختلفة، وعن طريق أكسداز الزانثين. (راجع الربو للمزيد من التفاصيل عن الثيوفيلين).

الأفعال على الإنجاز الذهني Actions on Mental Performance. الكافيين أكثر فاعلية من الثيوفيلين، لكن

يرفع كلاهما النشاط العقلي حيثما يكون أدنى من الطبيعي. ولكلّهما لا يرفعانه فوق المعدل الطبيعي؛ يكون الفكرة أكثر سرعة ويحول التعب أو يتأخر ظهوره. تنموت الآثار على الأداء العقلي والبدني وفقاً لحالة العقلية والشخصية للفرد. يتقلص زمن رد الفعل، قد يسوء الأداء البدني أكثر بسبب القلق الرائد. يمكن أن يحسن الكافيين أيضاً الأداء البدني في الأعمال التي تحتاج لمجهود بدني أكثر من مهارة (ألعاب القوى)، وكذلك في الأعمال التي تحتاج لمهارة أكثر من مجهود بدني (مراقبة الأدوات واتخاذ تدبير تصحيحية في جهاز تعديل مسار الطائرة). ليس معلوماً على وجه الدقة عما إذا كان التحسن يتضمن فقط إعادة الأداء لمعدله الطبيعي بعد أن ضعف نتيجة للإعياء أو الملل، أو إذا كان الكافيين يمكن الأفراد أيضاً من تحسين أدائهم الأقصى الطبيعي. قد تحدث الأدوية آثارها بتغيير القدرة البدنية والموقف العقلي.

لا توجد معلومات كافية حول الآثار على التحصيل الدراسي حتى يمكن تقديم نصيح مفيد للطلاب الذين يحضرون للامتحانات، ولكن يمكن مساعدة الأداء الفكري عندما يقل نتيجة للإعياء أو الملل. تختلف الآثار على المزاج كثيراً بين الأفراد وبحسب البيئة المحيطة والعمل باليد. يحدث الكافيين عموماً شعوراً باليقظة والسعادة ولنشوة أو الابتهاج. وتتأخر بداية الملل والإعياء وعدم التبه والنعاس.

الجرعة المفرطة Overdose تقلل الجرعة المفرطة بالتأثير الأداء (انظر أدناه). أما الجرعة المفرطة الحادة ومثال ذلك: الأمينوفيلين بالوريد (راجع الفصل 27) فقد تحدث الاختلاجات والانخفاض في ضغط الدم وعدم الانتظام في ضربات القلب والموت المفاجئ.

آثار أخرى Other Effects

تنشيط الجهاز التنفسي Respiratory Stimulation يحدث هذا التنشيط مع الجرعات الكبيرة.

النوم Sleep. يؤثر الكافيين على النوم عند الكبار أكثر من الصغار، يكمن ربطه بحقيقة أن الكبار يطهرون كميات كبيرة من الكافيكول أمين في الجهاز الهضمي أكثر من

الحقن ببطيئاً لتفادي حدوث ذروة تركيزات عائرة تعادل إعطاء جرعة مُعَرَّطة.

العضلة الملساء Smooth Muscle (غير عضلة الأوعية الدموية التي نوقشت مسبقاً) ترنحي. والاستعمال السريري الهام لهذا التأثير هو في حالة انسداد المسالك الهوائية القابلة للعكس (الربو)، عندما يكون مفعول الثيوفيلين إضافة مفيدة جداً للعلاج.

الكلى Kidney. يحدث إدرار البول عند الأشخاص الطبيعيين نتيجة لانخفاض إعادة الامتصاص الأنبوبي لأيون الصوديوم، ويشبه مفعول الثيازيد Thiazide ولكنه أضعف.

آثار متفرقة Miscellaneous Effects. يزداد إفراز المعدة بالكافيين عندما يعطي كقهوة (وأيضاً بالقهوة المسروعة الكافيين) أكثر من الكافيين وحده ويزداد معدل الاستقلاب الأساسي قليلاً (راجع العضلات الهيكلية أعلاه).

مستحضرات الكافيين والثيوفيلين واستخدامها

Preparations and uses of Caffeine and theophylline

الأمينوفيلين Aminophylline. المستحضر المفيد عموماً هو الأمينوفيلين الذي يُعد ذواباً وملحاً مخزناً للثيوفيلين مع ثنائي أمين الإثيلين ethylethylenediamine (راجع الربو).

أدت المحاولات التي أجريت لجعل المستحضرات غير مخرشة ويمكن تناولها بالفم إلى ثيوفيلينات كولين ومشتقات أخرى متعددة. إن المستحضرات مستتبعية الإطلاق Sustained Release مريحة للذين يعانون من الربو، ولكن لا يمكن اقترانها متكافئة حيويًا Bioequivalent. ويجب أن يعتمد الاستعمال المتكرر على منتج محدد. تتوافر التحاميل أيضاً. يستعمل الأمينوفيلين في:

• **الربو Asthma:** في حالة الربو الوحيم (يعطى بالوريد) عندما تفشل ناهضات مستقبلات الأدرينالين بيتا في إعطاء استجابة كافية وفي حالة الربو المزمن لتوفير توسيع القصبات.

• **الفشل الحاد للبطين الأيسر Acute left Ventricular Failure**

• **انقطاع النفس عند الولدان Neonatal apnoea**

الصفار. تتأخر بداية النوم (خفاء النوم)، وتزداد الحركات الجسدية ويقل الوقت الكلي للنوم مع زيادة عدد حالات الإيقاظ. لا يحدث التحمل لهذا الأثر كما يظهر من توفير قهوة خالية من الكافيين⁴⁵.

العضلات الهيكلية Skeletal Muscles.

الاستقلاب مما يؤدي حزيناً إلى تعزيز أداء الرياضيين المذكورين أعلاه. فمة تحس جوهري في وظيفة عضلة الخجاب الحاجز في حالة مرض الرئة الانسدادي المزمن C.O.P.D.

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system.

يسبب كل من الكافيين والثيوفيلين عضلة القلب مباشرة مما يؤدي لزيادة النتاج القلبي وازدياد صربات القلب ويحدث أحياناً صربات القلب المنتبذة أو المنتقلة والخفقان. يحدث هذا التأثير في معظم الحالات بعد الجرعة الوريدية فوراً ويستمر لمدة نصف ساعة. يسهم الثيوفيلين في تخفيف الفشل الحاد للبطين الأيسر. فمة توسع في الأوعية الدموية المحيطية (وليس المركزية) للتأثير المباشر للأدوية على الأوعية الدموية، ولكن تنشيط المركز المعبر للقطر الوعائي يميل لمعاكسة ذلك التأثير. أما التغيرات في ضغط الدم فلا يمكن التكهس بها ولكن الكافيين 250 ملغ (جرعة واحدة) يسبب ارتفاعاً عابراً في ضغط الدم قدره 14/10 ملم زئبق عند الذين يتناولون القهوة عرضاً (وليس لها تأثير إضافي عند الذين يتناولونها بحكم العادة)؛ يمكن استخدام هذا التأثير على نحو مفيد عند المرضى الذين يعانون من فشل الجهاز العصبي المستقل الذين يظهر لديهم انخفاض في ضغط الدم بعد تناول الطعام (قد يكفي كوبان من القهوة مع الإفطار لليوم). أما عند الأشخاص الذين يتناولون القهوة عرضاً، فإن كويين من القهوة (حوالي 160 ملغ كافيين) في اليوم يرفعان الضغط 5/4 ملم زئبق. قد يحدث ازدياد تدفق الدم في الشريان التاجي ولكن ازدياد عمل القلب يوازن ذلك في حالة الذبحة الصدرية.

عند إعطاء الثيوفيلين (أمينوفيلين) بالوريد، لا بد أن يكون

⁴⁵ تُعرف نُظم الاتحاد الأوروبي مصطلح "مسرورة الكافيين decaffeinated" على أنها (حبة) القهوة التي تحتوي 0.3% أو أقل من الكافيين (المحتوى الطبيعي هو 1 - 3%).

الكافيين Caffeine يستعمل الكافيين كمكون إضافي في أقراص المسكنات، 60 ملغ تزيد مفعول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، وأيضاً كمعامل مساعد في انخفاض ضغط الدم الناتج عن فشل الجهاز العصبي المستقل، وأيضاً لتعزيز امتصاص الإرغوتامين في حالة الصداع النصفي (الشقيقة).

المشروبات التي تحتوي الزانثين

XANTHINE - CONTAINING DRINKS

(راجع أعلاه كذلك)

إن تناول الزائد لمشروبات القهوة والشاي والكرولا تجعل الشخص متوتراً وقلقاً. وعادة لا يعطى الأطفال الصغار الشاي أو القهوة اعتقاداً بأنهم أقل تحملاً لتأثير تنبيه الجهاز العصبي المركزي، ولكن مشروب الكولا، وحللاً للمنطق، أفلت من هذا المنع. ويمكن إعداد قائمة كبيرة من الأمراض التي تحدث أو تزيد من حدتها المشروبات التي تحتوي الكافيين ولكن ليس هنالك أي يبة ترير أي تقييد عام. تتلف الجرعات الكبيرة من الكافيين في الحيوانات الصغيرات وتحدث تشوهات في الأجنة، ولكن الدراسات في الإنسان توضح أن الاستهلاك المادي لا يشكل أي احتطار. إن الدراسات الربائية ليست قاطعة ولكنها توضح عدم وجود تأثير أو أن هناك تأثير ضعيف فقط. يزداد احتطار (2 X - 3) الإصابة بمرض القلب التاجي عند مستخدمي القهوة بكثرة (بما في ذلك القهوة المنزوعة الكافيين) (4 كوب/اليوم).

التحمل والاعتماد Tolerance and Dependence. إن الاستعمال المنتظم وفي فترات قصيرة للمشروبات التي تحتوي الكافيين هي جزء من الحياة الاجتماعية الطبيعية وأن حرة زائدة قليلاً أمر معتاد. يحدث التحمل القليل لآثار الكافيين (على جميع الأجهزة) أما أعراض الامتناع التي ترجع للاعتماد النفسي واحتمال الاعتماد البدني الطفيف، فتحدث عند الأشخاص الذين يتناولون القهوة عادة (5 كوب أو أكثر عند اليوم) وبعد 12 - 16 ساعة بعد آخر كوب وتتضمن: الصداع (يستمر إلى 6 أيام) والهياج والعصبية وهذه قد تحدث مع تغيير عابر في التناول مثلاً: مرنفع في العمل

وأخف في عطلة الأسبوع. قلماً يدرك معتادو تناول الشاي والقهوة طوعية أنهم يعانون من اعتماد خفيف على الكافيين.

الجرعة المفرطة المزمنة Chronic overdose. يحدث استهلاك القهوة الرائدة ولمدة طويلة قلقاً وضجراً ورعاشاً وأرقاً، وصداعاً وحوارح انقباض قلبية، وارتباكاً وقد يحدث الإسهال مع القهوة والإمساك مع الشاي. قد لا يتضح إذا لم يتم فحص خاص للعادات بما في ذلك مشروبات الكولا بالنسبة للأطفال. قد يستفيد حتى 25% من متعاطي القهوة الذين يشكون من القلق من تقليل تناول الكافيين. يمكن تعريف الشخص البالغ المصنف كمستخدم مسرف بالشخص الذي يتناول أكثر من 300 ملغ/اليوم (4 كوب من القهوة المحضرة بالغليان لمدة طويلة تحتوي على 80 ± 20 ملغ كافيين) أو 5 أكواب من القهوة السريعة (تحتوي 60 ± 20 ملغ). المعادل من الشاي سيكون 10 أكواب يحتوي كل منها على 30 ملغ كافيين ومن مشروب الكولا 2 لتر. بصراحة فإن مشروبات الكافيين التي تحضر حسب تذوق المستهلك أو البائع لابد أن تحتوي تراكيز متفاوتة جداً اعتماداً على مصدر القهوة أو الشاي والكمية المستخدمة وطريقة التحضير. وثمة اختلافات كذلك في تأثير القهوة على الأفراد المختلفين أو على الشخص نفسه في أزمان مختلفة.

تحتوي القهوة المنزوعة الكافيين حوالي 3 ملغ/كوب ويحتوي مشروب الكولا 8 - 13 ملغ كافيين/100 مل والكاكاو كمشروب 4 ملغ/كوب والشكولاته (الجامدة) 20 ملغ/30 غرام.

في الصغار In Young People إن تناول كميات كبيرة من الكافيين يجرى لما سوء السلوك عند الصغار والمند الأقصى المقترح لمشروبات الكولا هو 125 ملغ/لتر.

شحوم الدم Blood Lipids. إن تناول 5 أكواب من القهوة المغلية في اليوم يرفع تركيز الكوليسترول في الدم 10% ولكن هذا يحدث مع القهوة المصفاة. يخفض التوقف عن تناول القهوة تركيز الكوليسترول عند الأشخاص الذين يعانون من ارتفاع الكوليسترول في الدم.

المهوس. وكما هي الحال مع بعض الاعتمادات على العقاقير فإن الأشخاص قد يعطون أولية لاحتياجاتهم لقات على حساب مسؤولياتهم الشخصية والأسرية والاجتماعية والاقتصادية. تأخذ زراعة القات مساحات واسعة من الأراضي الزراعية ومياه الري المحدودة.

الأدوية كمساعدات للجريمة

Drugs as Adjuvants to crime

استعملت الأدوية من أزمان سحيقة في جرائم السرقة والجنس ومثال ذلك: الأفيون والنباتات التي تحتوي مضادات المسكارين مثل الهوسين Hyoscine.

قام السيد ميشيل فن Finn صاحب صالون Lone Palm في القرن التاسع عشر الميلادي وفي شيكاغو بالولايات المتحدة الأمريكية باستخدام قتيات ليضمن أن زبائنه سيسربون المشروبات التي أضاف إليها مادة هيدرات الكلورال Chloral Hydrate والذين سُرَقوا عندما فقدوا الوعي.

يستعمل حديثاً مادة كلونيدين Clonidine للعرض نفسه (بالتأكيد كان المسؤول طبيباً أو صيدلياً عن هذا الاختبار الفضولي ولكن يبدو أنه فعال). أصبح الضحايا مرتبكين ولا يقاومون بسبب التسكين Sedation ويحدث لهم بطء القلب وعدم انتظام ضربات القلب والرنح Ataxia والانخفاض في درجة الحرارة والانخفاض أو الارتفاع في ضغط الدم.

دليل القراءة الإضافية

GUID TO FURTHER READING

- Criqui M H, Ringel B L 1994 Does diet explain the French paradox? *Lancet* 344: 1719-1723 (A study of diet, alcohol and mortality from 21 affluent countries.)
Doll R et al 1994 Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *British Medical Journal* 309: 901-911
Doll R 1997 One for the heart. *British Medical Journal* 315: 1664-1668
Gawin F H, Ellinwood E H 1988 Cocaine and other stimulants: actions, abuse, and treatment. *New England Journal of Medicine* 318: 1173-1182
Green A R, Goodwin G M 1996 Ecstasy and neurodegeneration. *British Medical Journal* 312: 1493-1494

الرضع *Breast Fed Infants* قد يصبح الرضع أرقين ومحتاجين إذا تناولت الأم كمية كبيرة من القهوة. ولوحظ ازدياد ضربات قلب الجنين لدى الأمهات اللواتي يتناولن كميات كبيرة جداً من الكافيين (1.5 لتر من شراب الكولا في اليوم).

الجنسج Ginseng هو عبارة عن جذور بيانين من العائله

نفسها (من الشرق)، باناكس جنسج *Panax ginseng* ومن سيربا، إليوثيوكس *Eleutherococcus senticosus* وهو يجري مجموعة من المواد الفعالة (ginsenosides).

يستخدم كمقو أو منشط منذ آلاف السنين. وفي الدراسات على حيوانات التجارب فإن الجنسج يضاعف الوقت الذي يظل فيه الجرذ ساجحاً في الماء قبل أن يصاب بالإغماء؛ يبدو أنه له تأثيراً مضاداً للإغماء في اختبارات أخرى مع الجرذان (تسلق حبل يسير إلى الأسفل) ويزيد من النشاط الجنسي. ويزعم أن الجنسج في الإنسان يفيد الرياضيين ورجال الفضاء. (يقلل من الأخطاء الناجمة عن الإغماء)، ويقلل من الغياب الناجم عن أمراض الجهاز التنفسي عند عمال المناجم وعمال مصانع الحديد وسائقي الشاحنات. كان العساكر في الشرق يستخدمون الجنسج أثناء الحرب. على الرغم من الدلائل التراكمية والاستخدام من قبل الجمهور، فإن الأطباء في الغرب مازالوا يشككون في جدوى هذا المنشط. ثمة عدد من الآثار الصائرة وتنصمن: التورم وارتفاع ضغط الدم والطفح الجلدي والإسهال والأرق الشديد وأعراضاً تشبه أعراض الأوستروجين - Like oestrogen

القات Khat. تحتوي أوراق نبتة القات *Catha edulis*

على قلوانيات (كاثينير calhinine، كاثين cathine و كاثيدين Cathidine) وهي تشبه الأمفيتامين وتحدث آثاراً شبيهة لآثاره. تمضغ هذه الأوراق للحصول على أكبر كمية ممكنة من القلوانيات. ولقد كانت عادة مضغ القات محصورة في مساحات جغرافية تنمو فيها شجيرة القات (شبه جزيرة العرب والقرن الأفريقي) ولكن وسائل النقل الحديث مكنت التوزيع الأكثر انتشاراً. يصبح ماضغو القات (أكثرهم من الرجال) منتشدين وثرثارين ومثارين وأكثر حيوية حتى

- Nutt DJ 1996 Addiction: brain mechanisms and their treatment implications. *Lancet* 457: 31 (see also other articles in this series on pages 97, 162, 237, 301, 373)
- Raw M, McNeill A, West R 1999 Smoking cessation: evidence based recommendations for the healthcare system. *British Medical Journal* 318: 182-185
- Strang J, Witton J, Hall W 2000 Improving the quality of the cannabis debate: defining the different domains. *British Medical Journal* 320: 108-110
- Swift RM 1999 Drug therapy for alcohol dependence. *New England Journal of Medicine* 340: 1482-1490
- Hall W, Solowij N 1998 Adverse effects of cannabis. *Lancet* 352: 1611-1616
- Hollander JE 1995 The management of cocaine-associated myocardial ischaemia. *New England Journal of Medicine* 333: 1267-1272
- Lange RA, Hillis LD 2001 Cardiovascular complications of cocaine use. *New England Journal of Medicine* 345: 351-358
- MacAuley D 1996 Drugs in sport. *British Medical Journal* 313: 211-215
- Mendelson JH, Mello NK 1996 Management of cocaine abuse and dependence. *New England Journal of Medicine* 334: 965-972
- Ness RB et al 1996 Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *New England Journal of Medicine* 340: 333-339

العدوى والالتهاب

INFECTION AND INFLAMMATION

Chemotherapy of infections

المعالجة الكيميائية للعداوى

الزهري (القرن السادس عشر)، واستخدام لحاء نبات السنكونا ضد الملاريا (القرن السابع عشر)، فإن تاريخ المعالجة الكيميائية الحديثة لم يبدأ إلا بعد أن لاحظ إرليخ¹ أن صبغة الأنيلين تصنع الجراثيم إنتقائياً في الشرائح المجهرية للأنسجة وقد تقتلها انتقائياً. وهو الذي اخترع كلمة "المعالجة الكيميائية" وكتب في عام 1906م:

(ولكي نستخدم المعالجة الكيميائية بطريقة ناجحة، علينا البحث عن مواد لها ألفة للطفيليات والمقدرة على قتلها أكثر من الأضرار damages التي تحدثه تلك المواد للمضيف. يعني هذا أنه ينبغي لنا أن نتعلم وأن نستهدف الكيميائية).

طور مضاد الملاريا الباماكوين pamaquin والمباكرين mepacrine من الأصباغ واكتشف في عام 1935 أول مركب سلفا علاجي sulphonamide له علاقة بصبغة بروننوريل Prontosil نتيجة للدراسة منهجية أجراها دوماك² Domagk أما النتائج التي تم التوصل إليها من مركبات السلفا العلاجية في علاج إثنان النّفس (puerperal) والالتهاب الرئوي والسحائي فكانت مثيرة Drmatic وأحدثت ثورة في التفكير العلمي والطبي.

الملخص

تمثل العدوى الميكروبية فئة رئيسية من الأمراض البشرية، ويعدّ التدبير الحاذق باستخدام مضادات الميكروبات مهماً جداً. يستخدم مصطلح المعالجة الكيميائية في الأدوية لمعالجة العدوى الطفيلية. ويقصد بالطفيليات الفيروسات، والبكتيريا، والأوالي، والفطريات والديدان التي يتم القضاء عليها أو إبعادها دون التأثير على الثدي المضيف. يستخدم المصطلح ليشمل للعلاج بالأدوية كلها والأدوية المخلقة كيميائياً وهو يزيل التمييز للأطباء والذي كان مستخدماً لفترة طويلة. ويستخدم هذا المصطلح اتفاقاً ليشتمل مداواة السرطان.

- تصنيف الأدوية المضادة للميكروبات.
- كيف تعمل مضادات الميكروبات.
- مبادئ المعالجة المثالية بمضادات الميكروبات.
- استعمال الأدوية المضادة للميكروبات: الاختيار؛ التوليفات؛ للوقاية الكيميائية والمعالجة الكابتة الوقائية.
- المشكلات مع الأدوية المضادة للميكروبات: المقاومة، العدوى الانتهازية، تقنيع (masking) للعدوى.
- أدوية الاختيار المضادة للميكروبات (الجدول المرجعي)

نبذة تاريخية HISTORY

تحتوي عدة مواد معروفة لدينا الآن على فاعلية علاجية ظلت مستخدمة من ماضٍ سحيق. إذ استخدم الإغريق نبات السرخس. والسرمق (نبات رجل الوز) كطارد للديدان. وعالج قدماء الهنود اجدام بنات شولموغرا Chaulmoogra ولقد استخدمت ولفات السنين الفطريات Moulds لعلاج الجروح Wounds، وعلى الرغم من استخدام الزئبق لعلاج

¹ بارل إيرليخ Paul Ehrlich (1854 - 1915)، هو العالم الألماني الذي كان رائد المعالجة الكيميائية chemotherapy واكتشف أول علاج للإلحامي syphilis (arsphenamine = Salvarsan).

² Gerhard Domagk (1895 - 1964)، إحصائي، باكتريولوجيا والبياتولوجيا، الذي أبحر اكتشافه أثناء عمله في ألمانيا. حائز جائزة نوبل في الفيزيولوجيا والطب عام 1939، وكان عليه الانتظار حتى العام 1947 ليأخذ الميدالية الذهبية بسبب السياسة النازية في ذلك الوقت.

septicaemia الناتج عن الإصابة المزوجة بالمكورة العنقودية و"العقدية" حدث تحسّس مثير ولكن للأسف لم يستطع مصنع البنسلين (مختبر علم الأمراض في تلك الناحية) أن يفي بالطلب المتزايد (يستخلص البنسلين من أبوال المرضى ويعاد حقنه). نفذ المستحضر واستسلم المريض للإنتان. أوضحت التطورات اللاحقة بصورة قاطعة الماعلية العلاجية الكبيرة للبنسلين.

تصنيف الأدوية المضادة للمكروبات

Classification of antimicrobial drugs

يمكن تصنيف الأدوية المضادة للمكروبات بناءً على نوع المكروب المستخدمة ضده وتنوع في هذا الكتاب النسق التالي:

- مضادات الجراثيم.
- مضادات الفيروسات.
- مضادات الفطريات.
- مضادات الأوليات Antiprotozoal
- مضادات الديدان.

ثمة عدد قليل جداً من مضادات المكروبات لها فاعلية مفيدة على أنواع مختلفة من هذه المجموعات. مثلاً يبطئ الميترونيدازول نمو الجراثيم غير الهوائية مثل الطثية الحاطمة *Clostridium performers* وكذلك بعض الأوليات التي تعتمد على مسالك استقلابية غير هوائية (مثل: المشعرة المهبلية *Trichomonos vaginalis*).

تصنّف مضادات المكروبات عموماً إلى:

- كابح الجراثيم *Bacteriostatic* وهي المضادات الحيوية التي تعمل أساساً على كبح تكاثر الجراثيم مثل أدوية السلخا والتتراسيكلين والكلوأمفينيكول.
- مبيد الجراثيم *Bactericidal* وهي المضادات الحيوية التي تعمل أساساً على قتل الجراثيم، مثل البنسيلينات والسفالوسبورينات والأميغلوغوكوزيدات والأيزونيازيد والرفامسين.

لا تستخدم هذه التصنيفات بكثرة في الممارسة الإكلينيكية (السريرية) الحديثة لأن هذا التصنيف كان اعتباطياً لأن معظم

اكتشف فلمنج³ Fleming في عام 1928 م بالصدفة مقدرة فطر البنسيليوم على تثبط نمو الجراثيم. وقام كل من فلوري⁴ وشين⁵ Florey and Chain في عام 1939 بإجراء تجارب أكاديمية لاستقصاء فعالية المصادات الحيوية (أي المواد التي تفرزها المكروبات microorganism⁶ والتي تؤثر على نمو عصوبات دقيقة أخرى أو تواتر على حياتها). قام العالمان بتحضير البنسلين وأكدوا خلوه من السمية⁷.

وعند إعطاء المستحضر لرجل شرطة مصاب بإنتان الدم

³ ألكساندر فلمنج Alexander Fleming (1881 - 1955). بحث لسوات عن المواد المضادة للجراثيم غير الضارة للبشر. حقق إنجازاته عن السلين في مستشفى القديسة ماري، لندن.

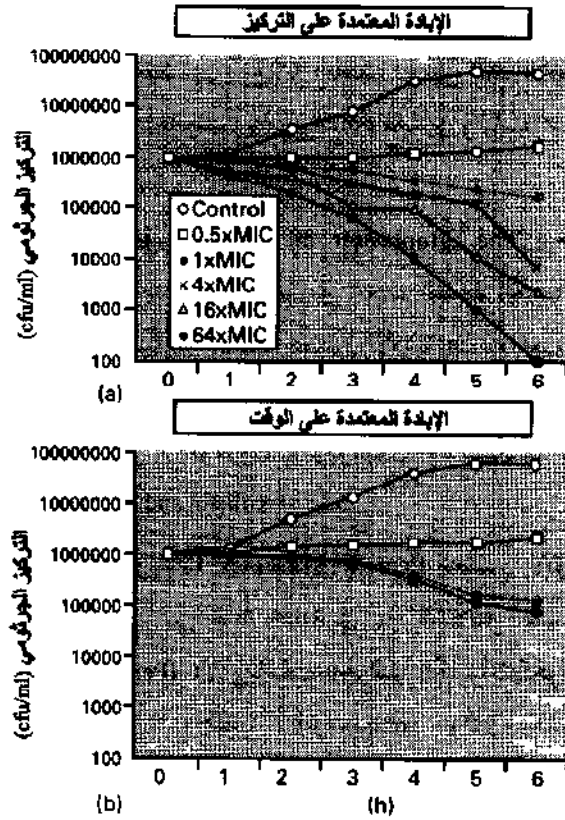
⁴ Heward Walter Florey (1899 - 1969)، أستاذ التولوجيا في جامعة أكسفورد.

⁵ Ernest Boris Chain (1906 - 79). اختصاصي الكيمياء الحيوية. شاطر فلمنج Fleming وفلوري Florey وشين Chain حائزة نوبل في الميزولوجيا والطب عام 1945.

⁶ ينبغي أن يشير التعريف حصرياً إلى المواد الماهضة (الضادة) في محلول مُخَفَّف لأنه لا بد من استبعاد المواد الاستقلابية الشائعة والمتنوعة كالكحول وبيروكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide. يُعدّ المصطلح "مضاد حيوي antibiotic" شائع الاستخدام الآن للأدوية المضادة للمكروب antimicrobial عموماً، ويُعدّ الاعتراض على ذلك مجرد حذقة. فالجيم، يُعدّ الكثير من المصادات الحيوية antibiotics الشائعة الاستخدام إما مُخلِّقاً على نحو كسب أو مُنتجاً بتعديل كيميائي كبير للبروتينات الناتجة طبيعياً. ولذا ربما يكون "عامل المصاد للمكروب antimicrobial agent" مُصطلحاً أكثر مضبوطة، ولكن هذا المصطلح "المصاد الحيوي antibiotic" أشيع استخداماً بكثير.

⁷ كانت أهمية هذا الاكتشاف لأتمه تقوُّص الحرب في تلك السنين، ولكن كان ذلك الوقت، أي نحو July 1940، غير ملائم، إذ كان العدو محيماً. كان الشعور آنذاك مرئياً بوساطة القرار المؤكّد، بوصول القوات الغارة مع الوقت إلى أكسفورد، وتحطيم السجلات الضرورية وأدوات صنع البنسول على نحو متعمّد؛ كان من الواجب حفظ الذرية strain المنتجة لغرض المكتسبة Penicillium mould سرّياً بوساطة عدد من العاملين الرئيسيين الذين يُطخون smearing أنواع spores انتمن mould في بطائن linings ملاسهم لاعتياذيه حيث يمكن أن تبقى هاجمة dormant ولكنها حيّة لسوات؛ فأى فرد من الفريق يهرب escaped مرسياً الملابس الصحيحة يمكنه استخدامها لبس العمل مرة ثانية (Macfarlane G 1979 Howard Florey, Oxford).

المضاد الحيوي الذي يحدث تأثيراً يعتمد على الزمن يظهر زيادة للجراثيم ولكن ليس هناك فرق بين $1 \times \text{MIC}$ و $64 \times \text{MIC}$. أما المضاد الحيوي الذي يظهر تأثيراً يعتمد على التركيز فإن التأثير القاتل يزداد بزيادة التركيز.



الشكل 1.11: مجموعة مضادات الميكروبات: أمثلة على الإبادة المعتمدة على التركيز والمقتلة على الوقت (انظر النص)
cfu = وحدة مُكوِّنة لمستعمرة

كيف تعمل مضادات الميكروبات

How antimicrobials act

يجب التذكر أنه قلماً تكون الأدوية هي الوسائل الوحيدة للشفاء ولكن تعمل سوياً مع المقاومة الطبيعية للجسم. تعمل مضادات الميكروبات في مواقع مختلفة في الميكروب المستهدف كما يلي:

جدار الخلية The cell wall يعطي هذا الجدار الخرنومة شكلها ويوفر لها الحماية من الضغط التناضحي المنخفض في البيئة المحيطة. تكتنف عملية نكاث الخرنوم تكسير الحدار

كائنات الجراثيم يمكن إظهارها على أنها مبيدات ضمن تراكيز عالية أو تحت ظروف حصاة معينة وضد بعض أنواع الجراثيم.

تعمل مبيدات الجراثيم بسرعة وبصورة فعالة جداً على كائنات دقيقة تنقسم بسرعة. ولذا فإن كايح الجراثيم قد يحمي الخرنوم من أثر المبد بتقليل الانقسام. قد يكون لهذا التضاد المتبادل بين مضادات الجراثيم أهمية إكلينيكية (سريرية). ولكن الأمر معقد نسبة للعوامل المتعددة والمتغيرة التي تحدد فعالية المضاد في موقع العدوى. إن الاحتمالات خارج الجسم الحي للتأثير أو التضاد على الجراثيم قد تكرر هذه الحالات عن بعد فقط.

لعله من المهم، أكثر من كون المضاد كائناً أو قاتلاً خارج الجسم، التعرف على كون التأثير المضاد للجراثيم يعتمد على التركيز Concentration dependent أو الوقت Time-dependent. ومثال المجموعة الأولى هي مركبات الكيتولون quinolones والأمينوغليكوزيدات aminoglycosides والتي يكون فيها المردود مرتبطاً بأعلى تركيز للمضاد الحيوي الذي يتحقق في موقع الإصابة وعلاقته بأقل تركيز ضروري لتثبيط نمو الجرثوم (التركيز المثبط الأدنى MIC). تحدث هذه المضادات تثبيطاً لنمو الجراثيم لمدة طويلة (أثر ما بعد المضاد الحيوي) (PAE) وتجمع النمو حتى إعطاء الجرعة التالية. وبالمقابل، فإن المضادات الحيوية مثل مركبات البيتا لكتام والماكروليدات Macrolides لها أثر ما بعد المضاد الحيوي متواضع وتظهر آثارها ضد الجراثيم اعتماداً على الزمن، ولذا فإن تركيزها يجب أن يظل أعلى من التركيز المثبط الأدنى (MIC) في معظم الوقت ما بين الجرعات (انظر الشكل 1.11).

يظهر (الشكل 1.11) نتائج تجربة استخدمت فيها مزرعة جرثومية في مرق Brothculture تحتوي حوالي 10^6 جرثوماً في ملي لتر واحد عُرضت لتركيزين من المضاد الحيوي أحدهما يعتمد على التركيز والآخر يعتمد على الزمن. والسلسلة الشاهدة أحدها لا يحتوي مضاداً حيوياً والآخر يحتوي (تصاعدياً) على تراكيز تتراوح بين 0.5 إلى $64 \times \text{MIC}$ المثبط الأدنى (MIC). وبعد حضانة لمدة 6 ساعات فإن

وامتداده ويمنع اعتراض هذه العمليات الجرثوم من مقاومة الضغط التناضحي Osmotic pressure ويؤدي لانفجار الخلية. ولما كانت خلايا الكائنات العليا، مثل الإنسان، لا تحتوي على هذا النوع من الجدار فإن المضادات التي تعمل على جدار الجرثوم تكون انتقائية بصفة خاصة. ومن الواضح أن الأدوية فعالة فقط على الخلايا النامية. تتضمن هذه الأدوية البنسلينات والسيفالوسبورينات والفانكوميسين والباسيتراسين والسيكلوسيرين.

الغشاء الهولي The cytoplasmic membrane يوجد الغشاء داخل حدار الخلية وهو مقر معظم النشاط الكيميائي الحيوي في الخلية الجرثومية. تتضمن الأدوية التي تعترض هذه الوظيفة: البوليبيبات (نيستاتين وأمفوتريسين) والأزولات (فلوكونازول، إتراكونازول وميكونازول وبوليميكينات) colistin and polymyxin B.

تخليق البروتينات Protein Syntheses تتضمن الأدوية التي تتداخل على نقاط مختلفة في بناء السلاسل الببتيدية (Peptide chains) في ريباسات الجراثيم الكلورامفينيكول، والإريثروميسين وحمض الفوسيديك، والتتراسيكلين، وأمينوغليكوزيدات والكينوبريستين / د. الفلوريستين ولايسزوليد.

استقلاب الحموض الأمينية Nucleic acid metabolism قد تتداخل الأدوية:

- مباشرة مع الدنا أي الحمض الريبي النووي المزدوج الأوكسين في الجرثوم (DNA) أو تتداخل في تضاعفه أو ازدواجه مثل: الكيمولونات والميترونيدازول أو مع الحمض النووي الريبي المرسال (mRNA) مثل الرفايميسين.
- بطريقة غير مباشرة على تخليق الحموض النووية، مثلاً: مركبات السلفوناميدات، والتري ميتوبريم.

مبادئ المعالجة الكيميائية المضادة للمكروبات

Principles of antimicrobial

Chemotherapy

ينطبق العديد من القواعد التالية، على العلاج بالأدوية

عموماً، وهي المرشد للاستخدام الأمثل لمضادات المكروبات.

قم بالتشخيص Make a diagnosis قم بالتشخيص بطريقة دقيقة بقدر الإمكان، حدد مقر العدوى الجرثومية والكائن الحي المسؤول وحساسيته للدواء، يمكن تحقيق هذا الغرض بسهولة إذا أخذت العينات الإحيائية المطلوبة للمختبر قبل بدء المعالجة. إذ بمجرد إعطاء المضاد الحيوي، فإن عزل الجرثوم المسبب للمرض يتعذر، ويحتل مقره في العينات المأخوذة للتشخيص بجرثوم مقاوم للمضادات الحيوية والتي تحجب الجراثيم الحقيقية التي تحدث العدوى.

قم برفع الحواجز المانعة للشفاء Remove barriers to cure تتضمن هذه الحواجز: عدم النزح الحر للمخراجات وانسداد الجهاز البولي أو التنفسي ووجود قناطر وريدية ملوثة.

قرر ما إذا كانت المعالجة الكيميائية ضرورية حقاً Decide whether chemotherapy is really necessary

تطلب العدوى الحادة كقاعدة عامة معالجة كيميائية في حين أن العدوى المزمنة قد تحتاج لتدابير أخرى تكون أكثر أهمية في معالجتها. إذ لا يستجيب الجراح المزمن والتقيح مثلاً للمضادات الحيوية وحدها على الرغم من أن التغطية بالمضاد الحيوي قد تكون ضرورية إذا تم العلاج الجراح لتفادي انتقال العدوى أو انتشارها أثناء تحطيم حواجز الأنسجة. بل إن بعض العدوى الحادة يفضل معالجتها حسب الأعراض وليس عن طريق مضادات المكروبات. ولذا فإن احتجازات التفاعلات الضائرة للدواء عند الأفراد السليمين مسبقاً قد يرجح بالمرأى الإكلينيكية (السريية) المتواصلة التي يعقب العلاج بالمضاد الحيوي لالتهاب المعدة والأمعاء الذي يحدثه مكروب السالمونيلا أو التهاب الحلق الذي يحدثه مكروب العقدي (المكورة السبحية).

اختر أفضل دواء Select the best drug يمكن ذلك

مراعاة ما يلي:

– النوعية Specificity من المثالي أن تتناسب الفاعلية ضد المكروبات مع المكروبات المُعدية. أما الاستخدام غير المميز

والعلامات يحدث قبل استئصال المكروبات. وهذا محصور عموماً، في المرضى الذي لهم قابلية للعدوى الخاصة. ومثال ذلك: التهاب المسالك البولية عند النساء في الحمل. يجب إجراء الزرع بعد سحب العلاج الكيميائي طبعاً.

المعالجة الكيميائية الوقائية - Prophylactic Chemotherapy ينبغي أن تكون محدودة المدة جداً في الإجراءات الجراحية والسنية، وغالباً ما تعطى جرعة مفردة كبيرة. وينبغي أن تبدأ في وقت الجراحة لتخفيف احتمالات المقاومة الانتقائية للمكروبات السابقة للجراحة.

حاملو المكروبات الممرضة أو المقاومة Carriers of Pathogenic or Resistant organisms يجب أن تعالج عموماً بطريقة روتينية لقتل المكروبات لأنه قد يكون من الأفضل السماح للمكروبات الطبيعية المتعايشة أن تعيد توطينها. يجب موازنة الفوائد المحتملة من إزالة حمل المكروب مقابل الاختطارات التي يتعذر تفاديها من التفاعلات الدوائية الضائرة.

استعمال الأدوية المضادة للمكروبات

Use of antimicrobial Drugs

الاختيار CHOICE

القاعدة العامة هي وجوب اختيار مضادات المكروبات بناءً على استعراف المكروب أي تحديد هويته وعلى اعتبارات الحساسية. يجب أخذ كل العينات المناسبة (الدم، والقيح، والبول، والسائل النخاعي) للفحص قبل إعطاء مضاد المكروبات.

تستغرق هذه العملية وقتاً ولذا لا بد من أخذ العلاج ولا سيما في العدوى الوحيدة على أساس "التحمين الأفضل best guess". مع الارتفاع في الانتشار العالمي للجراثيم متعددة المقاومة خلال العقود السالمة، فإن معرفة معدلات المقاومة المحلية لمضادات المكروبات هي أمر أساسي لتوجيه خيار التحمين الأفضل المحلي (أو التجريبي) للعلاج الكيميائي ضد المكروبات. إن المنشورات حول هذه المعدلات (والدلائل

للمضادات الحيوية الواسعة الطيف. فيعزز ظهور مقاومة المضاد الميكروبي ويشجع العدوى الانتهازية. في بداية العلاج وبطريقة تجريبية وبعد "أفضل تخمين" يجب أن يعطى العلاج الكيميائي بمضاد حيوي واسع الطيف في غياب التعرف الدقيق على المكروب المسؤول عن العدوى. يجب تضيق الطيف الواسع التغطية بمجرد استعراف المكروب المسبب.

العوامل الحركية الدوائية Pharmacokinetics Factors

لابد من معرفة حرائك الدواء للتأكد من أن الدواء المختار له القدرة على الوصول لمقر العدوى بتركيز كافية ومثال ذلك: احتراق الحاجز الدموي الدماغ.

- المريض *The Patient*: لا بد من التعرف على سوابق المريض لمعرفة ما إذا أظهر حساسية للمضاد الحيوي أو ما إذا أظهر ضعفاً في طريق الإطراح ومثال ذلك المرض الكلوي.

أعط الدواء Administer the drug يجب إعطاء الدواء بجرعة مثالية مع التكرار المثالي وبأفضل طريق (أو طرق) الإعطاء. قد تشجع الجرعة غير الكافية ظهور مقاومة المكروبات للدواء. وعموماً، وبناء على أسس عملية، تفضل الجرعات المتقطعة على الإعطاء الوريدي المتواصل يجب رصد التراكم البلازمية لتحقيق المعالجة المثلى وتخفيف الآثار الضائرة ومثال ذلك: الأمينوغليكوزيدات، والفانكوميسين، والفلوسيتوزين.

5.

استمر بالمعالجة Continue therapy استمر بالمعالجة حتى يتحقق الشفاء الظاهر، تعالج معظم العدوى الحادة لمدة 5 - 10 أيام. وثمة استثناءات كثيرة. مثل: الحمى التيفية، والسل والتهاب شغاف القلب العدواني والتي يكون فيها الانتكاس ممكناً بعد مدة طويلة من الشفاء الإكلينيكي (السريري) الظاهر، ومن جهة أخرى فإن الدواء الذي يستخدم لمدة طويلة يجب تفاديه لأنه يزيد من التكلفة ويزيد من احتمالات التفاعلات الدوائية الضائرة.

اختبر الشفاء Test for cure لا بد في بعض العدوى من البرهان الميكروبي على الشفاء لأن اختفاء الأعراض

الإرشادية المتعلقة بها لاختيار المعالجة التحريية بالمضاد الحيوي للعدوى الشائعة) تقوم بدور أساسي للتشخيص السريري المخبري الجرثومي.

ويجب مراجعة مثل هذه الدلائل بانتظام لمواكبة معدلات المقاومة المتغيرة. يمكن تقسيم العدوى عند التفكير بالمعالجة على أساس "التحمن الأفضل" إلى التسي يكون فيها ما يلي:

1. يتبع اختيار مضادات المكروبات وبطريقة آلية التشخيص الاكلينيكي (السريري) لأن المكروب المسبب للعدوى دائماً هو المكروب نفسه وهو واقعياً حساس للمضاد الحيوي نفسه دائماً. ومثال ذلك: الإلتان الدموي بالمكورة السحائية (البنسلين) وبعض العدوى الحادة للدم بالمكورة العقدية أي السبئية. ومثال ذلك: الحمى القرمزية والحمرة Erysipeloid (البنسلين وحَمْى التيفوس) (التراسيكولين) والجذام (دابسون مع ريفاميسين).

2. يُستعرف المكروب المسبب للعدوى بالتشخيص الإكلينيكي ولكن ليس هنالك أي اقتراض آمن يمكن وضعه لحساسيته لأحد المضادات الميكروبية ومثال ذلك السل.

3. عدم استعراف المكروب المسبب للعدوى بالتشخيص الإكلينيكي ومثال ذلك: التهاب المسالك البولية أو العدوى الجراحية في جراحة المعدة.

وبما يسى اختيار مضاد المكروبات في المجموعتين الثانية والثالثة بصفة خاصة على ما يلي:

معرفة المكروبات الممرضة المحتملة Knowledge of the

likely pathogens يجب معرفة المكروبات (ومعرفة معدل

حساسيتها المحلية الحديثة) في الحالة الإكلينيكية (السريرية).

ولذا فإن السيفاليكسين قد يكون الخيار الأول المعقول لعدوى

المسالك البولية السفلية (إخراجيم القولويه بحسب معدل انتشار

المقاومة محلياً) والبنسلين للالتهاب السحائي في الكبار (المكورة

السحائية أو المكورة الرئوية).

الاختبارات التشخيصية السريعة Rapid diagnostic

Test يتوقع أن تخضع الاختبارات من هذا النوع لثورة مع

الطرح الواسع الانتشار للتحليل النوعي والحساس لمقايسة

اكتشاف الحمض النووي، ولاسيما الذي يستند على تفاعل البوليميراز، تختبر مضادات المكروبات تقليدياً بناءً على رصد المكروب السالب الغرام، والإيجابسي الغرام. (مكورة أو عصية) عن طريق الصيغ المباشر لإفرازات الجسم أو الأسحة، ولا بد من معرفة الحساسيات المحلية الحديثة للمكروبات المصنفة. ولذا قد يستطب الفلوكوكساسيلين عند وجود تجمعات من المكورات الإيجابية الغرام (المكورة العقودية) ولكن قد يكون المانكومييسين هو المفضل في كثير من المستشفيات التي يكون فيها معدل انتشار المكورة العقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) مرتفعاً. قد يظهر استخدام صيغة تسيل - نيسلين عصيات السل المقاومة للحمض. لذا سيطل استخدام المجهر العادي مفيداً في هذا المنحى لسنوات قادمة ولكن استخدام (PCR) للتعرف على السلاسل المتعاقبة في الحمض النووي الخاص بأنواع معينة من المكروبات أو آليات المقاومة تساعد كثيراً في تأسيس علاج محدد ومعتمد ويعول عليه وتستخدم هذه الطرق الآن لتشخيص العدوى السحائية (التعرف على المكورة السحائية والمكورة الرئوية والهيوفيلوس أنفلونزا) وعلى السل، وتنضم اكتشاف المقاومة للريفاميسين.

إذا كانت هنالك ضرورة في ضوء زرع المكروب ومعرفة

حساسيته للمضادات. وفي غير هذه الحالة فالعلاج يجب ألا

يعبر إلا بعد تجربة كافية، تتراوح عادة ما بين 2 - 3 أيام لأن

التغير المتعجل قد يحدث تشويشاً وقد يشجع ظهور مكروبات

مقاومة.

طريقة إعطاء الدواء Route of Administration يفضل

العلاج بالحقن (الذي يكون غير الوريد أو العضل) في الحالات

الخطيرة لأن التراكيز العلاجية العالية يمكن تحقيقها سريعاً

وعلى نحو يعتمد عليه. يجب تحويل العلاج البدئي بالحقن

للعلاج بالفم كلما كان ذلك ممكناً وعندما تتحسن حال

المريض الإكلينيكية (السريرية) طالما كان امتصاص الدواء

مكماً (عدم القيء أو عدم اسداد الأمعاء أو الإسهال). فتمتص

كثير من المضادات الحيوية جيداً عند إعطائها بالفم، وأما

الافتراض الراسخ أن العلاج الطويل بالحقن ضروري للعلاج

الملائم للأمراض الخطيرة (مثل التهاب العظم والنقي osteomyelitis) فغالباً ما لا يتركز على التحارب السريرية كثيراً.

مع أن الحقن بالوريد عادة ما يقتصر على مرضى المستشفيات، فإن العلاج بالحقن لبعض العدوى مثل التهاب الحبل cellulites للمرضى خارج المستشفى ينعذ من قبل ممرضات مدربات. ويمكن بذلك تفادي نفقات المستشفى ولكن هذه المعالجة تكون ملائمة فقط عندما تكون سائلة المريض السريرية مستقرة ولكن إعطاء الدواء بالقمم غير ملائم. عادة ما يكون العلاج بالقمم أقل تكلفة ويتفادى المخاطر المتعلقة بالمحافظة على المسدك الوريدي وقد يعرض من جهة أخرى السبيل المعدي لتركيز عال من المصاد الحيوي. ولاحتطارات الاسهالات المرافقة للمضادات الحيوية. تعطى بالنتيجة بعض المضادات المكونية فقط للاستعمال الخارجي على الجلد والنخر الأمامي والعين أو الفم، وعموماً من الأفضل تفادي المضادات الحيوية التي تستخدم أيضاً للعلاج الداخلي لأن الاستخدام الخارجي قد يكون سبباً خاصاً لانتقاء سلالات مقاومة.

يستخدم العلاج الخارجي لكيس الملتحمة لعلاج عدوى الملتحمة والفرقة الخارجية للعين، وتتضمن الطرق الأخرى إعطاء المضادات الحيوية عبر الاستنشاق، وعبر المستقيم (في شكل تحاميل)، وداحل العين، ودخل القرب السائل النخاعي، وعن طريق الحقن والتسريب للنسج المنعدية.

التوليفات (العلاج بمجموعة المضادات)

COMBINATIONS

يكفي المعالجة بمضاد ميكروبي لمعظم العدوى. وأما دواعي استعمال مصادين أو أكثر فهي:

• تفادي ظهور المقاومة للدواء. ولاسيما في العدوى المزمنة حيث توجد حرائيم متعددة (عندئذ فرصه ظهور طافرة مقاومة mutant كبيرة). ومثال ذلك السل.

• توسيع طيف النشاط المضاد للجراثيم (1) في العدوى المختلطة المعروفة مثل التهاب الصفاق peritonitis الذي يتلو ثقب الأمعاء أو (2) عندما يصعب التنبؤ بالجراثيم المسبب

العدوى ولكن العلاج ضروري قبل الوصول للتشخيص. ومثال ذلك: الإنتان الدموي septicemia الناتج عن نقص كريات الدم البيضاء أو الالتهاب الرئوي الوخيم المكتسب خارج المستشفى، وفي هذه الحالة فإن الجرعة الكاملة من كل دواء مطلوبة.

• الحصول على التفرقة Potentiation أو التآزر synergy. إذ لا يمكن الحصول على هذا الأثر باستخدام كل دواء على حدة. ومثال ذلك: البنسلين مع الجنتاميسين في التهاب شغاف القلب بالمكورات المعوية.

• التمكن من تقليل جرعة إحدى المكونات ومن ثم تقليل اختطار التفاعلات الدوائية الضائرة ومثال ذلك: الفوسيتوزين مع الأمفوتريسين "ب" لعلاج التهاب السحايا الناجمة عن المستخفية السحائية cryptococcus neoformans.

اختيار العوامل Selection of agents إن تثبيط الجراثيم وتقليل التكاثر، يحمي الجرثوم من الدواء المبيد للجرثوم (أنظر التضاد). وإذا كان لا بد من استخدام مجموعة من المضادات (التوليفة) دون استقصاء النظر، فمن الأفضل نظرياً استخدام مضادين مثبطين أو مبيدين (قاتلين) للجرثوم خشية أن يحدث التضاد.

الوقاية الكيميائية والمعالجة الكابتة الوقائية

CHEMOPROPHYLAXIS AND PREEMPTIVE SUPPRESSIVE THERAPY

يفترض أحياناً أن العدوى التي يعالجها المضاد الحيوي يمكن أن يمنع حدوثها ولكن ليس بالضرورة أن يكون الأمر كذلك. أما أساس الوقاية الكيميائية الفعالة والصحيحة فهو استخدام الدواء في شخص صحيح لمنع الإصابة بمكروب واحد له حساسية موحدة افتراضية مثل البزليل بنسلين صد مجموعة العقديات. ولكن توسع هذا المصطلح، أي الوقاية الكيميائية، توسع ليشمل كبت العدوى الموجودة. ولا بد للتخطيط للوقاية الكيميائية الفعالة من استعراف المكروبات المسؤولة عن العدوى وطُرز المقاومة المحلية للمضادات الحيوية والمدة التي يكون فيها المريض تحت خطر العدوى. ويجب

في هذه الفترة إعطاء مضاد حيوي ضيق الطيف وعلى نحو مثالي قبل دقائق قليلة أو ساعات قليلة بعد فترة الخطر. يسهلُ بوضوح تعريف نظام الوقاية الكيميائية الرئيسية وقد تلخص على النحو التالي:

• الوقاية الحقيقية من العدوى الأولية *True Prevention of Primary Infection* ومثال ذلك: الحمى الروماتيزمية⁸ والعدوى المتكررة الراجعة في الجهاز البولي.

• الوقاية من العدوى الإنتهازية *Prevention of Opportunistic Infections* ومثال ذلك: وصول الجراثيم المعايشة *Commensals* للمكان الخطأ (التهاب شغاف القلب الجرثومي بعد خلخ الأسنان أو التهاب الصفاف *Peritinitis* بعد جراحة الأمعاء. لاحظ أن للحمى حالات عالية الاختطار ولفترة قصيرة. أما المعالجة لمدة طويلة قبل الجراحة فستبتع عنه احتلال المناطق المعنية (القم والأمعاء) ربما يستفيد المرضى المنقوصي المناعة من الوقاية الكيميائية ومثال ذلك الوقاية من إتان الدم الناجم عن الجراثيم السلبية الغرام المختلط بقلّة الكريات البيضاء بواسطة الكينولون بالقم، والناجم عن المتكيسة الرئوية الجذوية *Pneumocystis carinii* بواسطة الكوتري موكسازول.

• كبت العدوى الموجودة *Suppression of existing infection* قبل ظهور الأعراض ومثال ذلك: السل والملاريا، وعضات الحيواد، والرضح *Trauma*.

• الوقاية من السّوّرات الحادة للعدوى *Prevention of Acute Exacerbations* ومثال ذلك التهاب القصبات وفي حالة التليف الكيسي *(Cystic Fibrosis)*.

• الوقاية من انتشار العدوى للمخالطين للمريض *Prevention of spread amongst contacts* (في الأوبئة والحالات الفردية) يمكن التوقي من انتشار فيروس انفلونزا "A" جزئياً باستخدام أمانتادين. وفي حالة فاشية التهاب السحائي بالمكورة السحائية، أو عندما تكون هنالك حالة في الأسرة يمكن استخدام الريهاميسين، قد يستفيد الأطفال الصغار، والضعفاء غير الملحقين المسالطين لمن أصيب بمالة سعال ديكى للمعالجة بالاريشرومايسين.

يمكن تحقيق الوقاية الطويلة المدى من العدوى الجرثومية في حالات كثيرة، بجرعات كافية للعلاج مع أن الوقاية من العدوى المرتبطة بالجراحة يجب فيها دائماً استخدام جرعات كبيرة للتأكد من استئصال الأعداد الكبيرة من الجراثيم التي دخلت إلى مقرات تكون دائماً عقيمة، وأما تفاصيل ممارسة الوقاية الكيميائية فتوجد في أجزاء أخرى.

إن المحاولات لاستعمال الأدوية روتينياً في مجموعة معرضة لاختطار العدوى بمحال من المكروبات، مثل، التهاب الرئوي عند المرضى الفاقدي الوعي أو في فشل القلب *Failure*، وعند الولدان بعد ولادة متعثرة وعند المرضى الذين يستخدمون القنطرة البولية لفترة طويلة لم تفشل فقط بل شجعت في بعض الأحيان العدوى بمكروبات أقل حساسية للمضادات الحيوية. أما المحاولات الروتينية لمنع العدوى الجرثومية الثانوية للعدوى بالفيروسات، مثل، عدوى المسالك التنفسية والحصبية، فلم تكن ناجحة بما يكفي لترجيح العيوب المضلة في الحساسية للأدوية والعدوى بمكروبات مقاومة للمضادات الحيوية، ومن الأفضل عموماً في هذه الحالات أن يكون الشخص يقظاً للمضاعفات ثم يعالجها بقوة بدلاً من محاولة الوقاية من حدوثها.

الوقاية الكيميائية في الجراحة

CHEMOPROPHYLAXIS IN SURGERY

إن القواعد التي تحكم استعمال مضادات المكروبات في هذا السياق هي كما يلي:

الوقاية الكيميائية مبررة *Chemoprophylaxis is justified*:

عندما يكون اختطار العدوى مرتفعاً لوجود أعداد كبيرة

⁸ تُحدث حمى الروماتيزم *Rheumatic* بواسطة عدد ضخم من أنماط العقديات من المجموعة A وتُعدّ المناعة من النمط السوي. وإن معاودة الفجحات شائعة بسبب العدوى بالذراوي المختلفة من هذه العقديات، وجميعها حساسة لبينسلين ولذلك تُعدّ الوقاية الكيميائية فعالة. إن سبب التهاب كبيبات الكلى الحاد *acute glomerulonephritis* هو العقديات من المجموعة A أيضاً. ولكن تسمه أنماط قليلة فقط، لذا تكون المناعة الطبيعية أكثر ميلاً للحماية في الواقع فإن الفجحات الثانية نادرة. ولذا لا تستخدم الوقاية الكيميائية *chemoprophylaxis*.

من الجراثيم في الحشا الذي تجري فيه العملية مثل: الأمعاء الغليظة.

عندما يكون اختطار العدوى منخفضاً ولكن العواقب كارثية مثل: التهاب المفاصل الصناعية أو التهاب صمامات القلب الطبيعية بعد ظهور عابر للجراثيم في الدم بعد علاج الأسنان.

عندما يكون اختطار العدوى منخفضاً ولكن أظهرت التجارب المعشاة ذات الشواهد في أعداد كبيرة من المرضى أن مزايا الوقاية تفوق على المخاطر. مثل: جرعة واحدة للوقاية من المكورة العنقودية في حالة الفس الذي لم تحدث فيه مضاعفات وجراحة الثدي. ولكن تظل هذه الاستطابات موضع خلاف.

مضادات المكروبات التي يجب اختيارها Antimicrobials should be selected يجب إجراء الاختيار مع معرفة العوامل المرضية المحتملة في موقع الجراحة وحساسيتها السائدة لمضادات المكروبات.

مضادات المكروبات التي يجب إعطاؤها Antimicrobials should be given يجب أن يكون الإعطاء عبر الوريد والعضلات أو عند اللزوم عن طريق المستقيم مع بداية التحدير وليس لأكثر من 48 ساعة. وبجرعة واحدة قبل العملية، عندما يعطى عند بداية التحدير، فقد ظهر أنها تعطي تغطية مثلى في العديد من العمليات المختلفة وفيما يلي بعض الأمثلة المحددة:

1. جراحة المستقيم والقولون *Colorectal Surgery* ثمة اختطار مرتفع للعدوى بالأشريشيا القولونية، والمطثيات، والعقديات والعصائيات التي تقطن الأمعاء، وما يستعمل عموماً هو السفالوسبورين مع الميترونيدازول أو التريليسيلين مع الجنتاميسين.

2. جراحة الاثنا عشري (العفج) والمعدة *Gastro duodenal Surgery* يحدث نمو مكروبات الأمعاء في المعدة عندما يقل إفراز الحمض. كما في حالة سرطان المعدة وبعد استخدام مضادات الحموضة في حالة سرطان المعدة وبعد استخدام مضادات مستقبلات الهستامين (2) (H_2 -receptor) أو بعد

الجراحة المعدية السابقة (عادة ما يكفي أحد السفالوسبورينات).

3. الجراحة النسائية *Gynaecological Surgery* يحتوي المهبل العصائيات *Bacterioides* واللاهوائيات الأخرى والعقديات والقولونيات (وفي كثير من الأحوال يستخدم الميترونيدازول وأحد السفالوسبورينات).

4. بتر الساق *Leg amputation*: ثمة اختطار من حدوث موت غازي *Gas angrene* في طرف مصاب بالإقفار *chaemia* ونسبة الوفاة عالية، يعطى البنزيل بنيسلين أو الميترونيدازول للمصابين بالتحسس للبنسلين.

5. زرع المفاصل الصناعية *Insertion of prosthetic joints* تدرج الوقاية الكيميائية بسبب العدوى (بالمكورة العنقودية الذهبية والعنقوديات التي لا تنتج المخثرة *coagulase* والقولونيات، وتعني بصورة قاطعة أن الفصل الصناعي والصمام أو الأوعية يجب تغييرها، يستخدم العديد من الوصفات في هذه الحالة مع تضمين دواء فانكوميسين عندما يكون معدل وقوع المقاومة لدواء الميثيسيلين (MRSA) مرتفعاً. إن جرعة واحدة قبل العملية من مضادات حيوية مناسبة لها عمر نصفي لمدة ساعات (مثل: كيفوتاكسيم *Cefotaxime*) تكون كافية. ولكن عند استخدام مضادات لها عمر نصفي قصير (مثل: فلوكلوكساسيلين *Flucloxacillin*) يجب إعطاء عدة جرعات في خلال 24 ساعة.

المشكلات مع الأدوية المضادة للمكروبات

Problems with Antimicrobial drugs

المقاومة RESISTANCE

إن مقاومة المكروبات لمضادات المكروبات مسألة في غاية الأهمية، إذ طغت السلالات المقاومة على السلالات الحساسة. ولذا قد يصبح الدواء الهام جداً غير مجدي، وكما يقول شكسبير⁹:

⁹ مالفوليو *Malvolio* في الليلة الثالثة عشر، الفصل 2 المشهد 5، لشكسبير

"يولد بعض الناس عظيمًا، ويحقق بعضهم العظمة ويُفرض على بعضهم الآخر العظمة".

إذاً فإن بعض المكروبات قد تكون مقاومة طبيعياً (مولودة بالمقاومة) أو تصبح مقاومة عن طريق الطفرة (تبلغ المقاومة) أو تكون المقاومة مفروضة عليها بنقل بلازميد Plasmid وعوامل وراثية جوّالة قد تكون سائدة بدرجة كبيرة في مجموعة سكانية، بانتشار مكروبات تحمل جينات مقاومة في وسط أنواع من الجراثيم.

وقد يحدث ذلك بنثر مورثات المقاومة وسط أنواع مختلفة من الجراثيم ولما كانت السلالات المقاومة تُنتقى باستخدام مضادات المكروبات في أوساط السكان، فإن المضادات الحيوية هي المجموعة الدوائية الوحيدة التي تغير الأمراض الحقيقية التي يعاني منها الأفراد الذين لا يتلقون العلاج. انتشرت مشكلات مقاومة المضادات في أثناء العقد الأخير في معظم أقطار العالم. تقتصر بعض المكروبات المقاومة حالياً بصفة رئيسية على نسرلاء المستشفيات مثل: المكورة العقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA)، والمكورات المعوية المقاومة للفاثكوميسين (VRE)، والقولويات التي تنتج إنزيمات بيتا لاكتاماز واسعة الطيف. تحدث الأخرى عموماً العدوى خارج المستشفى مثل: المكورة العقودية الرئوية المقاومة للبنسلين وعصيات السل المقاومة لعدة مضادات. تتراكم البيئات وتشير إلى أن نتائج العدوى بالجراثيم المقاومة للمضادات الحيوية عموماً أضعف من نتائج العدوى بسلالات حساسة للمضادات الحيوية، وأما تكلفة العلاج والبقاء في المستشفى فهي أكبر.

آلية المقاومة Mechanisms of resistance: تعمل

المضادات الحيوية كما يلي:

• **الدراري أو السلالات المقاومة طبيعياً Naturally resistant strains** تمتلك بعض الجراثيم مقاومة طبيعية لصف معين من المضادات الحيوية مثل: القولويات وكثير من الجراثيم الأخرى السلبية الغرام التي لها غشاء خارجي يحمي جدار الخلية من مفعول أنواع معينة مثل البنسلينات

Shakespeare (1616 – 1564)

والسيفاسبورينات، أما الجراثيم اللاهوائية الاختيارية مثل: الأشريكية القولونية فليس لديها المقدرة على احتزال مجموعة الثيرو في الميترونيدازول، ولذا تظل في شكل غير نشط في أثناء العلاج، يقضى على المكروبات الحساسة طبيعياً وتشكل الجراثيم ومملاً الفراغ الإحيائي الناشئ حديثاً بالدواء.

• **الطفرة الطبيعية Spontaneous Mutation** يحم عن الطفرة مكروبات لها آليات جديدة لمقاومة المضادات الحيوية. أما إذا كانت هذه المكروبات حية وبوجود مضاد المكروبات فإنها تتكاثر إنتقائياً ويكون لها السيطرة في النهاية كما في الحالة السابقة.

• **انتقال الجينات من مكروبات أخرى Transmissions of genes form other organisms** هذه أهم آلية وأكثرها حدوثاً. إذ تنتقل المواد الوراثية في شكل بلازميدات وهي عبارة عن خيوط دائرية مجذلة من الدنا (DNA) الموجودة خارج الصبغيات، وتحتوي جينات لها القدرة على التحكم بعمليات استقلالية متعددة تتضمن تكوين إنزيمات البيتا لاكتاماز (يهدم بعض البنسلينات والسفالوسبورينات)، وإنزيمات تبطل نشاط الغليكوزيدات، وقد تنتقل الجينات عن طريق ملتهم الجراثيم (الفيروسات التي تصيب الجراثيم ولاسيما في حالة المكورات العقودية).

تكون المقاومة عموماً عبر إنتاج إنزيمات تغير المضادات الحيوية مثل: الأمينوغليكوزيدات التي تضاف لها مجموعة الفسفات، والبيتا لاكتام التي تحلله Hydrolyse البنسلينات. تتضمن الآليات الأخرى تقليل المرور عبر إنقاص مرور الدواء إلى الخلية الجرثومية مثل: مقاومة مكروب *الرائحة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa* للمضاد الحيوي الذي يدعى Imipenem وتحويل المتر المستهدف (مثل: مقاومة المكورة العقودية للميثيسيلين) وتفاذي المسالك الاستقلالية المشبطة (مثل: مقاومة كثير من الجراثيم للثري ميتوبريم).

يمكن تحقيق تقليل المقاومة لمضادات المكروبات كما

يلي: **Limitation of resistance to antimicrobials may be achieved by**

• **تفاذي الاستعمال عبر الممر عبر ضمان دواعي الاستعمال،**

والحرقة، ومدة العلاج الملائمة.

• استعمال أكثر من مصاد في الظروف الملائمة مثل: السل.

• مراقبة معدلات المقاومة في المستشفيات أو المجتمع (تغيير المصادات الحيوية المصوص عليها اعتماداً على الملاحظة والتجريب عندما ترتفع معدلات انتشار المقاومة). والقيام برقابة جيدة على العدوى في المستشفيات (مثل: تحديد حاملي المكروب والاهتمام بتطهير أيدي العاملين بالعنابر) لمنع انتشار الجراثيم المقاومة.

• تقييد استعمال الدواء الذي يكتنف الاتفاق بين الأطباء المعالجين واختصاصي الأحياء الدقيقة، أي تأخير ظهور المقاومة بتحديد استعمال المضاد الحيوي الجديد طالما كانت الأدوية الأخرى من المجموعة نفسها فعالة، وقد يكون تقييد الاستخدام ضرورياً عندما يؤدي لعدم تشجيع عمر السلالات المقاومة.

مع أن مختبرات التشخيص السريري تبُلغ عن اختبارات حساسية المكروبات للمضادات الحيوية على أنها "حساسة" أو "مقاومة" لمضاد حيوي محدد إلا أن ذلك لا يعدُّ تكهناتاً قاطعاً بالاستجابة الإكلينيكية (السريرية). أما في حالة إصابة شخص معين بالعدوى فثمة متغيرات مثل امتصاص الدواء ونفاذه لمقر العدوى وفعاليته عندما يصل للمقر (يتأثر باتجاه اليروتين في الدم، والسهاء (pH)، وتركيز الأوكسجين، والحالة الاستقلابية للحرثوم الممرض، وتحديد موقع المكروبات عبر الخلايا، وتركيز المكروبات) وهذا يغير بقوة إمكانية أن يكون الدواء مؤثراً وفعالاً.

العدوى الإضافية SUPERINFECTION

عادة ما يوجد كبت لجزء من بيب الجراثيم الموجودة طبيعياً في الجسم والتي تكون حساسة للمضاد الحيوي عند استخدام أي دواء مضاد حيوي. وفي كثير من الأحيان لا يحدث ذلك آثاراً مرضية، ولكن يتكاثر الجرثوم أحياناً بالمقاومة للمضاد الحيوي، وبعد تحريره من المنافسة، للمدى الذي يسمح بتأسيس العدوى. (أما المكروبات الرئيسية المسؤولة فهي: المبيضَة البيضاء *candida albicans*

والروائف *pseudomonads*. ولكن التقييم المتأني لحالة المرض ضروري جداً، لأن مجرد وجود تلك المكروبات في عينات فحص أخذت من مقر قد تكون هذه المكروبات متعايشة فيه لا يعني بالضرورة أنها تسبب مرضاً.

التهاب القولون المرتبط بالمضادات الحيوية (أو المرتبط بالمطثية العسيرة) Antibiotic-associated (or Clostridium difficile) colitis هو مثال للعدوى الإضافية تحدث هذه العدوى الإضافية نتيجة لتغير نبيت الجراثيم الموجودة عادة في الأمعاء، الذي يسمح بتكاثر *المطثية العسيرة*، التي تطلق عدداً من الدوفانات (السموم) التي تحطم الغشاء المخاطي للأمعاء وتعرز إخراج السوائل. إن جميع المضادات الحيوية تقريباً لها المقدرة على التسبب بهذه الحالة، ولكن الأدوية التي يشار إليها عموماً هي السفالوسبورينات الخفونة، والأموكسيسيلين والأمبسلين. وأما الكلينداميسين الذي قل استعماله الروتينسي الآن فيميل كثيراً جداً لإحداث هذا التأثير. ويأخذ شكل التهاب قولون حاد، غير نوعي (التهاب القولون الغشائي الكاذب) مع إسهال يحوي الدم والمخاط المصحوب بالألم بالمعدة، وازدياد كريات الدم البيضاء وفقد السوائل. إن استخدام الدواء في الأسابيع الثلاثة الأخيرة، وحتى في حال إيقاف العلاج يجب أن ينبه الطبيب المعالج للتشخيص الذي يمكن تأكيده بالمظاهر النموذجية في منظار السين والمستقيم، وبالكشف عن ذيفان *المطثية العسيرة* في البراز. عادة ما تستجيب الحالات المعتدلة لإيقاف المضاد الحيوي المسبب للحالة. ويسمح بإعادة تأسيس الجراثيم الطبيعية في الأمعاء. أما الحالات الخطيرة فتستحق العلاج بالمترونيدازول فموياً.

العدوى الانتهازية Opportunistic Infection تظهر عند المرضى المنقوصي المناعة، أو الذين انخفضت دفاعاتهم المرتبطة بالخلايا البلعمية (Phagocytic) بسبب المرض مثل: الإيدز وانخفاض العامة غلوبولينات وبيضاض الدم *Leukaemia*، أو بتأثير الأدوية مثل: الأدوية السامة للخلايا *cytotoxic* والستيرويدات الكظرية *Adrenal steroid*. تتعلق هذه العدوى بمكروبات قلما تُحدث أو لا تُحدث الة مرضاً سريرياً في

الكائن الحي المُعدي Infecting organism	دواء (أدوية) الاختيار الأول	الأدوية البديلة
المكورات الإيجابية الغرام Gram-positive cocci		
المكورة المعوية* Enterococcus		
التهاب شغاف القلب endocarditis أو عدوى أخرى وخيمه	بنزويل البنسلين أو أموكسيسيلين + جنتاميسين، أو متر بترميسين	فانكومييسين + جنتاميسين أو متر بترميسين، أو لينيزوليد linezolid
عدوى السيل البولي غير المصحوبة بمضاعفات	أموكسيسيلين	كينولون quinolone
العقودية الذهبية* أو العقودية الشروية epidermidis غير المنتجة للبتسلينار	بنزويل البنسلين أو فيوكسي ميثيل البنسلين	سيفالوسبورين أو فانكومييسين أو ميريترينيم أو إريثروميسين
المنتجة للبتسلينار	فلوكساسيسين flucloxacillin	سيفالوسبورين أو فانكومييسين أو كوا أموكسيسلاف أو ميريترينيم أو إريثروميسين
المقاومة للميثيسيلين methicillin resistant	فانكومييسين ± جنتاميسين ± ريفاميسين	كو تريموكسازول أو تراسيكلين أو كينولون أو فوسيدات الصوديوم أو ريفاميسين
العقدية المقيحة Streptococcus pyogenes (المجموعة A) والمجموعتان C و G	بنزويل البنسلين أو فيوكسي ميثيل البنسلين أو أموكسيسيلين	إريثروميسين أو سيفالوسبورين أو فانكومييسين أو كينيداميسين (الأخير من أجل التهاب اللقاعة النخري necrotizing fasciitis)
العقدية بمجموعة B	بنزويل البنسلين أو أموكسيسيلين	سيفالوسبورين أو فانكومييسين أو إريثروميسين
العقدية، المجموعة المخضرة viridans (التهاب الشغاف).	بنزويل البنسلين ± جنتاميسين	فانكومييسين أو سيفالوسبورين
العقدية، اللاهوائية anaerobic	بنزويل البنسلين	ميترونيدازول أو سيفالوسبورين أو كليداميسين أو فانكومييسين
التهاب الرئة بالعقدية* (العقدية الرئوية)	بنزويل البنسلين أو فيوكسي ميثيل البنسلين أو أموكسيسيلين	إريثروميسين أو فانكومييسين أو سيفالوسبورين أو ريفاميسين أو (أو كلورامفينيكول لالتهاب السحايا)
المكورات السلبية الغرام Gram-negative cocci		
الموراكسيلا (الزراعا ميلة) النريية	كو أموكسيسلاف co-amoxiclav	إريثروميسين أو تراسيكلين
داء السيلان بالنيسريا* Neisseria gonorrhoeae (المكورة البنية gonococcus)	أموكسيسيلين (+برونسيديد) أو كينولون أو سيفتراكون	سبكيتومييسين أو سيفكسيم أو سفوتاكسيم
النيسريا السحائية Neisseria meningitidis (المكورة السحائية)	بنزويل البنسلين	سيفوتاكسيم أو كلورامفينيكول
المعصات الإيجابية الغرام Gram-Positive bacilli		
العصية الجعبرية Bacillus anthracis (الجمرة الخبيثة anthrax)	بنزويل البنسلين، سيفوفلو كساسين	إريثروميسين أو تراسيكلين؛ لنوقاية، سيفوفلو كساسين فمويا لمدة 60 يوماً (شكل إنشائي) أو 7 أيام (شكل جلدي)
المطية العسرة Clostridium difficile (التهاب القولون الشفائي الكاذب)	ميترونيدازول (فموي)	فانكومييسين (فموي)
المطية الحماطة Clostridium perfringens (الصرعية)	بنزويل البنسلين	ميترونيدازول أو كينيداميسين
العائرة Gas gangrene	بنزويل البنسلين	تراسيكلين
المطية الكزازية Clostridium tetani (الكرار tetanus)	إريثروميسين	بنزويل البنسلين
الوتدية الحماقية Corynebacterium diphtheria (الحناق diphtheria)		
الليسترية المستوحدة Listeria monocytogenes (داء الليستريات listeriosis)	أموكسيسيلين ± جنتاميسين	تريثيروم - سلفاميثو كسازول

المصبات الممرية السلبية الغرام Enteric Gram

negative bacilli

العصوية Bacteroides

الدرري المعوية البلعومية oropharyngeal strains

الغاري المعدة المعوية

العطيفة الضامة Campylobacter jejuni

الأمعائيات Enterobacteriaceae مثلاً: الإيشريكية

لقولبية * الككسللا الرئوية * أنواع مختلفة Proteus

الأمعائيات المربحة Enterobacter aerogenes

إتاش الدم من السيل البولي السفلي

lower urinary tract septicaemia

المولية البوابية Helicobacter pylori

السلعوية التيفية (العصى التيفية)

السلعويات الأخرى *

الشيفية * الرمية المنهة للمعى والقولون * yersinia

enterocolitica

(داء البرسيات yersinia) الرمية الطاعونية yersinia

pestis (الطاعون plague)

العصيات الأخرى السلبية الغرام

البوردتيلا الشاهمة Bordetella pertussis

(الشاهوق/ لسعال الديكي whooping cough)

البروسيلة (داء البروسيلات brucellosis)

المُعدَّة Calymmatobacterium الورام الحبيبي (الورم

الحبيبي الأربي Granuloma inguinale)

الفرسيسية الولارية Francisella tularensis

(الولارية tularemia)

المعوية Fusobacterium

العاردريئة المعوية (التهاب المهبل الجرثومي)

المستدمية السوكرية haemophilus (القرح/القرح اللين

chancroid)

المستدمية السزلية التهاب السحايا، التهاب لسان

المرمر epiglottitis التهاب المفاصل والعدوى الخطيرة

الأخرى.

عدوى التعصب العليا والتهاب انقصاب

الميلقية مستروحة Legionella pneumophila (داء

العبالة Legionnaires disease)

الباستريئة لقاعة Pasteurella multocida (من عضات

الحيوانات)

بهرن البنسلين

ميرو نيدارول

إريثروميسين أو كينولون

تتراسيكلين

كينولون أو سيفالوسبورين فموي،

جنتاميسين أو سيفوركسيم أو سيفوناكسيم

أموكسيسيلين + كلاريثروميسين +

ميرونيدارول (مع الأوميزول)

كينولون

كينولون

كو تريموكسارول

ستربتوميسين أو جنتاميسين

إريثروميسين

تتراسيكلين + ستربتوكيسين

تتراسيكلين

ستربتوميسين أو جنتاميسين

بنزيل للمسين

ميرونيدارول فموي

إريثروميسين

سيفوناكسيم أو سيفرياكسون أو

أموكسيسيلين

أموكسيسيلين

إريثروميسين ± ريفاميسين

بنزيل السوف

ميرونيدارول أو كلينداميسين

كو أموكسيسيلين أو كلينداميسين أو ميريدين

أموكسيسيلين أو تريموثريم أو ميريدين

أموكسيسيلين + مترايدازول + شيلات اليرموث أو

تتراسيكلين + كلاريثروميسين

كلورامفينيكول أو كو-تريموكسارول أو أموكسيسيلين

أو سيفرياكسون

أموكسيسيلين أو كو تريموكسارول أو كلورامفينيكول أو

سيفرياكسون

كينولون أو جنتاميسين أو تتراسيكلين

تتراسيكلين؛ للوقاية، سيفريدوكساسين

أميسيلين

كو تريموكسارول أو ريفاميسين + تتراسيكلين؛

والوقاية، سيفريدوكساسين

ستربتوميسين أو جنتاميسين أو كو تريموكسارول

للوقاية، سيفريدوكساسين

ميرونيدارول أو كلينداميسين أو كو أموكسيسيلين

كلينداميسين موضعي أو ميرونيدارول، أو كلينداميسين

فموي أو أموكسيسيلين

كينولون

سيفريدوكسيم (ولكن ليس لالتهاب السحايا) أو

كلورامفينيكول

كو أموكسيسيلين أو سيفريدوكسيم

كينولون ± ريفاميسين

كو أموكسيسيلين أو سيفالوسبورين

الزائفة الزنجارية* <i>Pseudomonas aeruginosa</i> عدوى السيل البولي العدوى الأخرى	كيولون	تيكارسيلين أو بيراسيلين piperacillin أو ميرلوسيلين mezlocillin
الحمى الكوليرية <i>vibrio cholera</i> (الكوليرا)	تتراسيكلين	تيكارسيلين أو ميزلوسيلين، أو بيراسيلين أو جنتاميسين أو أميكاسين
العصيات الصاعدة للحمض <i>Acid-fast bacilli</i> المتفطرة السلية*		كيولون
المتفطرة الجذامية (الجدام)	إريثروميسين + ريفاميسين + بيرازاميد + إيثامبوتول أو سترينوميسين	كينولون أو سيكلوسيرين أو كابريوميسين أو حمض بارا أمينو ساليسيليك أو إيثوناميد
الشعيات <i>Actinomycetes</i> الشعبة الاسرائيلية داء (الشعيات) <i>(actinomycosis)</i>	دايسون + ريفاميسين ± كلوفازيم	إيثوناميد أو سيكلوسيرين
المركازيدية <i>Nocardia</i>	بنزيل البسلين	تتراسيكلين
التدثرات <i>Chlamydiae</i>	كر تريكوكارول	أميكاسين أو أميسوميسين أو ميروبينيم
التدثرة البنيائية <i>Chlamydia psittaci</i> (الداء البنيائي) <i>(psittacosis)</i> داء الطيور <i>(ornithosis)</i>	تتراسيكلين	ماكروبيد أو كلورامفينيكول
التدثرة الحشرية <i>Chlamydia trachomatis</i> التراخوما	آريثروميسين	تتراسيكلين (موصفي مع فموي أو سلفوناميد) (موصفي مع فموي)
التهاب المتلحمة الاشتعالي <i>inclusion conjunctivitis</i>	إريثروميسين (فموي أو في الوريد)	سلفوناميد
التهاب الرئة <i>pneumonia</i>	إريثروميسين	سلفوناميد
التهاب الإحليل، التهاب عنق الرحم	آريثروميسين أو دوكسي سيكلين	إريثروميسين أو أوفلوكساسين
الورم الحبيبي النمعي المقول جسياً <i>lymphogranuloma venereum</i>	doxycycline	إريثروميسين
الالتهاب الرئوي بالتدثرة <i>Chlamydia pneumonia</i> (دربة TWAR)	تتراسيكلين	ماكروبيد، الإريثروميسين
الإيرليخية <i>Ehrlichia chaffeensis</i> : <i>Ehrlichia</i>	دوكسي سيكلين	
المفطورة <i>Mycoplasma</i>		
المفطورة الرئوية	إريثروميسين أو تتراسيكلين أو كلاريثروميسين أو اريثروميسين	كينولون
المفطورة الحامية لبيوريا <i>ureaplasma urealyticum</i>	إريثروميسين	تتراسيكلين أو كلاريثروميسين
الريكتسية <i>Rickettsia</i>		
حمى كيو، التيفوس <i>typhus</i>	دوكسي سيكلين	كلورامفينيكول أو كينولون
الملعويات <i>Spirochaetes</i>		
البورلية البورغونيمية (داء ليم) <i>(Lime disease)</i>	دوكسي سيكلين أو أموكسيسيلين أو سيفورو كسيم	سيفورو كسيم أو سيفرياكسون أو سفوناكسيم أو بنزيل البسلين
البورلية الراجعة (الحمى الراجعة) <i>leptospira</i>	تتراسيكلين	بنزيل البسلين
البريمية (دائي البريميات) <i>leptospirosis</i>	بنزيل البسلين	تتراسيكلين
اللولبية الشاحبة <i>Treponema pallidum</i> (الأفرنجي) <i>(syphilis)</i>	بنزيل البسلين	تتراسيكلين أو سيفرياكسون
الولسة الرفقة <i>Treponoma pertenue</i> (الداء العنقي) <i>(Yaws)</i>	بنزيل البسلين	تتراسيكلين

* قد تكون المقاومة مشكلة؛ ينبغي إجراء اختبارات الحساسية

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Resources on the World Wide Web

The 'Disease Facts' section of the website of the UK Public Health Laboratory Service (<http://www.phls.co.uk/facts/index.htm>) is a valuable resource of contemporary background information on the prevalence and epidemiology of infectious diseases and antimicrobial resistance in the UK.

The American FDA website gives background information on resistance with a worldwide perspective:
<http://www.fda.gov/fdac/features/795/antibio.html>

The Path of Least Resistance: the Report of the Standing Medical Advisory Committee of the UK Department of Health, September 1998:
<http://www.open.gov.uk/doh/smac.htm>

Printed resources

Ada G 2001 Vaccines and vaccination. New England Journal of Medicine 345: 1042-1053

Antimicrobial resistance: numerous excellent leading articles and reviews on the causes and control of antimicrobial resistance published in: British Medical Journal 1998; 317: 609-616, 645-674

Colebrook L, Kenny M 1939 Treatment with prontosil for puerperal infections. Lancet 2: 1319 (a classic paper)

Fishman J A, Rubin R H 1998 Infection in organ-transplant recipients. New England Journal of Medicine 338: 1741-1751

Fletcher C 1984 First clinical use of penicillin. British Medical Journal 289: 1721-1723 (a classic paper)

Lowy F D 1998 *Staphylococcus aureus* infections. New England Journal of Medicine 339: 520-532

Kwiatkowski D 2000 Susceptibility to infection. British Medical Journal 321: 1061-1065

Leibovici L, Shraga B, Andreassen S et al 1999 How do you choose antibiotic treatment? British Medical Journal 318: 1614-1616

Lambert H P 1999 Don't keep taking the tablets. Lancet 354: 943-945

Loudon I 1987 Puerperal fever, the streptococcus, and the sulphonamides, 1911-1945. British Medical Journal 295: 485-490

Mackowiak P A 1982 The normal microbiological flora. New England Journal of Medicine 307: 83-93

Ryan E T, Wilson M E, Kain K C 2002 Illness after international travel. New England Journal of Medicine 347: 505-516

الأشخاص الأسوياء. يجب أن تكون المعالجة من العدوى الممكنة عند هؤلاء المرضى سريعة، وتجري قبل معرفة نتائج الاختبارات الجراثومية، وتتضمن مجموعة من الأدوية المبيدة للجراثيم التي تعطى عن طريق الحقن. تتضمن العدوى في هذا النوع الالتهاب الرئوي بالمتكيسة الرئوية الجوزية (*Pneumocystis Carinii*)، وإصابة الدم "الأولي" بمكروبات الأمعاء مثل الإيشيرشيا القولونية والكلبيسيلا التي تحترق الغشاء المخاطي للأمعاء وتغزو مجرى الدم مباشرة. قد تكون المقاومة المحلية في الغشاء ضعيفة أيضاً وتسمح بحدوث عدوى انتهازية بعوامل ممرضة ذات إمراضية متدنية في مصيفين أصحاء من ناحية أخرى: وأحسن مثال لذلك عدوى القنطرة الوريدية بالمكورة العقودية البشرية *staphylococcus epidermidis*.

تقنيع العدوى MASKING OF INFECTIONS

يُعد تقنيع العدوى بالمعالجة الكيميائية احتمالاً مهماً. إذ إن المخاطر لا يمكن تفديدها تماماً، ولكن يمكن تقليلها بالاستخدام الدكي للمضادات الحيوية. مثلاً: قد تمتع مجموعة من جرعات البسلير الكافية لعلاج السيلان gonorrhoea ظهور الطور الأولي والثانوي من الزهري الملتقط في الوقت نفسه دون التأثير على الشفاء، ولا بد من إجراء فحص مصلي للسلسل بعد ثلاثة شهور من معالجة السيلان gonorrhoea.

أدوية الاختيار Drugs of Choice

يمكن الرجوع إلى (الجدول 1.11) وهو ملخص لأدوية الاختيار المضادة للمكروبات وهو مأخوذ شكلاً ومضموناً من كتاب الخطاب الصبي حول الأدوية والعلاجات (الولايات المتحدة الأمريكية 2000م). ويشكر المؤلف رئيس لجنة التحرير وأعضائها على السماح باستخدام المادة العلمية التي حررت للاستخدام في الممكنة المتحدة غالباً.

يجب استخدام الجدول لتعزيز النص. يمكن ملاحظة بعض الفروق بين النص والجدول لعدم وجود طريقة واحدة لكل عدوى. ولا تتضمن البدائل المقترحة بالضرورة كل الخيارات.

Antibacterial drugs

الأدوية المضادة للجراثيم

- الكاربابينيمات carbapenems (ومثالها الميريدينيم-mero-penem).
- أحاديات الحلقة البيتا لاكتامية monobactams (ومثالها الأزتريونام aztreonam) وكذلك،
- مثبطات البيتا لاكتاماز lactamase inhibitors - β (ومثالها، حمض الكلافولانيك calvulanic acid).
- تتضمن مثبطات تخليق الحدار الخلوي الأخرى الفانكوميسين vancomycin والتيكوبلانين teicoplanin.

تثبيط تخليق البروتين

INHIBITION OF PROTEIN SYNTHESIS

الأمينو غليكوزيدات Aminoglycosides. وتشتق أسماءها من المتسلسلة streptomyces (وهي جنس من الجراثيم الشبيهة بالفطريات) وتنتهي بالنهاية "ميسين mycin"، ومثالها التوبراميسين tobramycin. تتضمن المركبات الأخرى الجنتاميسين gentamicin (من البوعانة الأرجوانية Micro *monospora purpurea* وهي ليست من الفطريات، ومن هنا أتت التهجئة "ميسين micin" والأدوية الجزئية التخليق semisynthetic، ومثالها الأميكاسين amikacin.

التتراسيكلينات Tetracyclines حيث يوحى اسمها بأنها ذات بنى مكرونة من أربعة حلقات وتنتهي أسماءها بالمقطع "سيكلين -cycline".

الماكروليدات Macrolides: ومثالها الإريثروميسين erythromycin. يمتلك الكلينداميسين clindamycin (وهو بيويًا ليكوزاميد lincosamide)، فعلاً مشابهاً وفعالية متراكبة

الملخص

إن مجال الأدوية المضادة للجراثيم عريضٌ ويمنح الطبيب السريري نطاقاً ينقي منه، مع معرفة العامل الممرض أو الممرضات المشتبهة أو المُثَبِّتة والعوامل المُعَرِّضة ذات الصلة بالمرض، ومثال ذلك، الأرجية allergy، والمرض الكلوي. تُناقش الأدوية المضادة للجراثيم هنا في مجموعات أولاً بحسب مقرِّ فعلها المضاد للجراثيم وثانياً بحسب بنائها الجزيئية، لأنه عادةً ما يجري التعامل مع أفراد كل مجموعة بنوية بطريقة مشابهة في الجسم وتمتلك المجال نفسه من الآثار الضارة. يُعدّ الجدول 1.11 (الفصل 11) مرجعاً عاماً لهذا الفصل.

التصنيف Classification

تثبيط تخليق الجدار الخلوي

INHIBITION OF CELL WALL SYNTHESIS

البيتا لاكتام β -lactams حيث تحتوي بنيتها حلقة البيتا لاكتام. أما التقسيمات الرئيسية فهي:

- أ. البسيليات penicillins التي عادةً ما تتضمن أسماءها الرسمية "سِلِّين cillin" أو تنتهي بها.
- ب. السيفالوسبورينات cephalosporins والسيفاميسينات cephamycins والتي تُمَيِّزُ باشمالها على "سيف cef" أو "سيف ceph" في أسمائها الرسمية. وقد جرى تقييس جميع هذه الأسماء في المملكة المتحدة UK حديثاً ليبدأ بالمطلع "سيف cef".

وتتضمن الفئات الصغيرة لمركبات البيتا لاكتام:

مضادة للجراثيم.

الأدوية الأخرى تتضمن تلك التي تعمل بتثبيط تخليق البروتين الكينوبريستين quinupristin والدالفوريستين daflopristin، والليسيروليد linezolid، والكلورامفينيكول chloramphenicol وفوسيدات الصوديوم sodium fusidate.

تثبيط تخليق الحمض النووي

INHIBITION OF NUCLEIC ACID SYNTHESIS

السلفوناميدات Sulphonamides. عادةً ما تحتوي أسماءها على "sulpha" أو "sulfa". تثبط هذه الأدوية وكذلك التريمثوبريم trimethoprim، الذي قد يُؤلف معه، تخليق طلائع الحمض النووي.

الكينولونات Quinolones تتعلق بنيوياً بحمض الباليديكسيك nalidixic acid؛ تنتهي أسماء معظم الأفراد المُدخلة حديثاً في هذه المجموعة بالنهاية "أوكساسين-oxacin"، ومثالها السيبروفلوكساسين ciprofloxacin. تعمل هذه الأدوية بجمع تكرر/تسخن الدنا DNA replication.

الأزولات Azoles تحتوي جميعها على حلقة آزول azole وتنتهي أسماءها بالنهاية "أزول azole"، ومثالها المترونيدازول metronidazole. وتعمل بإنتاج مركبات وسطية قصيرة العمر سامة لدنا DNA الكائنات الحية الحساسة. يُثبِّط الريفامبيسين rifampicin بوليمر الرنا المعتمد على الدنا DNA-dependent RAN polymerase.

توصف مضادات الميكروبات antimicrobials المقتصرة على استعمالات نوعية محددة، أي للسَّل tuberculosis، وعداوى السبيل البولي، مع معالجة هذه الحالات في الفصل 13.

تثبيط تخليق الجدار الخلوي

Inhibition of cell wall synthesis

مركبات بيتا لاكتام β -lactams

البنيسيلينات PENICILLINS

أنتج بـريل البنسلين benzylpenicillin (1942) بواسطة

نمو فطريات العفن moulds المكنسية penicillium (جنس من الفطريات من فصيلة الطوبقيات) في صهاريج عميقة. وحُلقت نواة البنسلين (حمض 6-أمينو بيسلينيك 6-amino-penicillanic acid) عام 1957 وأصبح بالإمكان إضافة سلاسل جانبية متنوعة وصنعت البنسلينات الحزنية التخليق-semisynthetic ذات الخصائص المختلفة. لا بد من إدراك عدم امتلاك جميع البنسلينات للطف نفسه المضاد للجراثيم، وأنه لا بد من الاختيار بين عدد من البنسلينات تماماً كالاختيار بين مضادات الميكروبات من المجموعات البنيوية المختلفة، كما سيتضح لاحقاً.

ترد فيما يلي الأمور العامة للبنسلينات ومن ثم الأدوية الإفرادية بحسب اختلافها عن بعضها.

طرز الفعل Mode of action. تعمل البنسلينات بتثبيط الإنزيمات (البروتينات الرابطة لبسيلين Penicillin Binding Proteins) المُكتنفة في الارتباط المتصالب crosslinking للطبقة الببتيدوغليكانية peptidoglycan من جدار الخلية، والتي تحمي الجرثوم من بيئته؛ مما لا يُمكن الخلية الجرثومية من مقاومة المدروج التناضحي ما بين داخلها وبينها فتتج وتتمزق. ولذا تُعد البنسلينات قاتلة للجراثيم bactericidal وفعالة فقط ضد الكائنات الحية المتكاثرة multiplying لأن الكائنات الحية الراقدة لا تصنع جداراً خلوياً جديداً في وضع الراحة. ويكون الدفاع الرئيسي للجراثيم ضد البنسلينات بإنتاج إنزيمات، البيتا لاكتاماز lactamase - β ، التي تفتح حلقة البيتا لاكتام وتُنهى فعاليتها. تتضمن الآليات الأخرى الموصوفة تعديل البروتينات الرابطة لبسيلين PBPs وجعلها عاجزة عن ربط مركبات البيتا لاكتام، وإنقاص نفاذية غشاء الخلية الخارجي للجراثيم السلبية الغرام، وامتلاء مضادات pumps في الغشاء الخارجي تربل جزئيات البيتا لاكتام التي تتدبر دحوط. قد تمتلك بعض الجراثيم، ولاسيما المقاومة عدّة آليات تعمل في تناغم. ترجع المأمونية الملحوظة وكذلك المنسب العلاجي المرتفع للبنسلينات إلى حقيقة أن الخلايا البشرية تفتقد إلى الجدار الخلوي في حين أنها محاطة بغشاء الخلية cell membrane. تُظهر البنسلينات قتلًا للجراثيم

معتمداً على الزمن.

نحو رئيسي في ماء الجسم وتدخل جيداً إلى السائل النخاعي CSF عندما تكون السحابة ملتصقة. تُعدّ البنسلينات حموضاً ضعيفة وترجع التصفية السريعة من البلازما إلى الإفراز في السائل الأنوبي الكلوي بواسطة آلية نقل الأنيون anion في الكلية. لذا فإن التصفية الكلوية تتعدى كثيراً معدل الترشيح الكبيبي glomerular filtration rate (127 مل/دقيقة). ويمكن تأجيل إفراز البنسلين على نحو مفيد بإطاء البرونسيد probenecid بالمشاركة معه، والذي ينافس على آلية النقل بنجاح. ربما ينبغي إنقاص مقدار جرعات البنسلينات للمرضى المختلي الوظيفة الكلوية بدرجة وخيمه.

الآثار (التأثيرات) الضائرة Adverse effects. تعدّ التفاعلات الأرجية الخطر الرئيسي مع البنسلينات. تتضمن احكة itching، والطفح rash (أكترعماي eczematous أو شروي urticarial)، والحمى fever والوذمة الوعائية anaphylactic. نادراً ما توجد الصدمة التأقية anaphylactic shock (حوالي 1 لكل 10000) وقد تكون قاتلة (حوالي 1 لكل 50000 - 100000 من مقررات المعالجة). وتكون الأرجيات أقل حدوثاً عندما تعطى البنسلينات فموياً وأكثر ميلاً للحدوث مع التطبيق الموضعي. يخلق الفتح الاستقلابي حلقة البيت لاكتام مجموعة البنسيلويل penicilloyl الشديدة التفاعل والتي تتبلمر polymerises وترتبط مع البروتينات النسيجية. لتكوّن المعقّد المستضدي antigenic الرئيسي. يكشف التفاعل التأقي anaphylactic أضرار الغلوبولين المناعي IgE النوعية التي يمكن تحريها في بلازما الأشخاص المتحسّسين susceptible.

تمة أرجية متصالبة cross-allergy بين جميع الأشكال السريعة لبسلينات، ربما يرجع ذلك جزئياً إلى بنائها المشتركة، وجزئياً إلى منتجات تدرّكها الشائعة لها جميعاً. تمة أرجية متصالبة جزئية partial cross-allergy بين البنسلينات والسفالوسبورينات (10% أعظمياً) وتُعدّ هامة ولا سيما عندما يكون التفاعل تجاه أحد المجموعتين من مضادات المكروب الوذمة الوعائية أو الصدمة التأقية. ويبدو أن الكاربابينيمات carbapenems (ميروينيم وإيميسيم

البنسلينات Penicillins	
الضيقة الطيف Narrow spectrum	
(البنسلينات الطبيعية)	بيريل البيلين benzylpenicilline
ميوكسي ميثيل البسيس phenoxymethypenicillin	
ابسلينات المصادة لعنقودية	كلوكساسيس cloxacillin
Antistaphylococcal penicillins	فلوكلو كساسيلين flucloxacillin
المقاومة للبيلا لاكتام	أميسيس ampicillin، أموكسيسيلين amoxicillin
الواسعة الطيف Broad spectrum	باكاميسيلين bacampicillin
ميسلينام Mecillinam	ميميسيلينام pivmecillinam
أحادي الحلقة البيتا لاكتامية	أزترينام ¹ aztreonam
Monobactam (معال)	
ضد الجراثيم سلبية الغرام (فقط)	
مصاد للزائفة Anti-pseudomonal	تيكارسيلين ticarcillin
كربوكسي بنسلين Carboxypenicillin	
أورايديو بسلين Ureidopenicillin	بيرواسيلين piperacillin
توليفات البنسلين مع مبطات البيتا لاكتاماز	كو-أموكسيسلاف co-amoxiclav، بيرواسيلين - تازوباكتام piperacillin-tazobactam
الكاربابينيمات Carbapenemes	كلافيولاتات ticarcillin-clavulanate، ميرو بيم meropenem، إيميسيم imipenem، سيلاستاتين cilastatin

الخوارك الدوائية Pharmacokinetics محرّب بـزيل البنسلين بالحمض المعدي وهو غير ملائم للاستعمال بالفم. تقاوم البنسلينات الأخرى، مثل فيوكسي ميثيل البنسلين، الحمض وتُمتص في المعى الدقيق العلوي. عادةً ما يكون العمر النصفى $t_{1/2}$ للبنسلينات > 2 ساعة. تتوزع البنسلينات على

¹ ليس بسللياً تماماً ولكنه ذو طيف مشابه ودو معول يتصنّع بعض المعاليه المصادة للروائف antipseudomonal.

thrombocytopenia أو التهاب الكلية الخلالي interstitial nephritis. توجد البسليينات بأملحها الصودية والبوتاسية التي يتَّحَمَّ أخذها بمقادير هامة عندما تستخدم جرعة كبيرة من مضاد المكروب. ينبغي أن يدرك الأطباء هذا المصدر غير المتوقع من الصوديوم أو البوتاسيوم، ولاسيما عند المصابين بالداء الكلوي أو القلبي. تُسبب التراكيز البلازمية المرتفعة جداً من البسليينات الاختلاجات convulsions. وقد يسبب إعطاء الكو-أموكسيلاف co-amoxiclav والفلوكلوكساسيلين flucloxacillin بجرعات كبيرة ولمدة طويلة سمية كبدية عند المسنين.

البسليينات الضيقة الطيف

NARROW SPECTRUM PENICILLINS

بنزويل البسليين (البسليين G)

Benzylpenicillin (penicillin G)

يستعمل بنزويل البسليين (العمر النصفي 0.5 ساعة) عند الحاجة إلى التراكيز البلازمية المرتفعة. ويعني العمر النصفي القصير أنه يجب أن تكون الجرعات، المتباعدة على نحو معقول، ضخمة للمحافظة على التركيز العلاجي. والحمد لله، فإن النسبة العلاجية الضخمة غير الاعتيادية للبسليين تسمح للمزيج الناتجة بأن تكون قابلة للتحمل². يُطرح بنزويل البسليين بواسطة الكلية، حيث يُفرز حوالي 80% على نحو فعال بواسطة الأنبوب الكلوي وهذا ما يمكن إحصاءه بواسطة البروبنيسيد probenecid، مثلاً لإنقاص تواتر الحقن للأطفال الصغار أو بغية المعالجة بجرعة مفردة كحالة داء السيلان gonorrhoea.

الاستعمالات Uses (راجع الجدول 11). يُعدّ بنزويل

البسليين فعالاً جداً ضد العقديّة الرئوية Streptococcus pneumoniae والمقدية الحالة للدم B,A من مجموعة لانسفيلد Lancefield (العقدية المقيحة Streptococcus pyogenes).

سيلاستاتين imipenem-cilastatin) وأحادي حلقة البيتا لاكتام monobactam الأرتريونام aztreonam ذات اختطار أقل كثيراً من حيث التفاعلية المتصالبة.

إن القصة المرضية للاستجابة الضائرة السابقة تجاه البسليين تعدّ قيمة عند محاولة التكهن فيما إذا كان المريض سيتعرض لتفاعل أرجي. يمكن أخذ التفاعلات من النمط العاجل immediate-type reactions كالشرى، والوذمة الوعائية والصدمة التأقية للإشارة إلى الأرجية، ولكن تفسير الطفح البقي الخطاطي maculopapular rashes يُعدّ أصعب. لَمَّا كان الدواء البديل موجوداً عادةً فمن الأفضل تجنب البسليين عندما يوجد شك في الأرجية، مع أن الحالة مُشخصّة بدون شك وقد تكون عابرة (راجع أدناه).

عندما يكون تاريخ الأرجية غير جازم ولا بد من وصف البسليين، فإن وجود أضداد الغلوبولين المناعي IgE في المصل serum يُعدّ مؤشراً مفيداً على التفاعلات المتواسطة بهذه الأضداد، أي التفاعلات العاجلة (نمط 1). ويمكن كذلك إنجاز اختبار داخل الأدمة intradermal من أجل الأرجية باستخدام مقادير معيارية من مزيج من المُعَيّن الرئيسي (المُستقلّب) (بنزويل البنسيللويل المتعدد الليزين benzylpenicilloyl polysine) والمُعَيّنات الصغرى (مثل بنزويل البسليين)، الأرجية التفاعل؛ إذ يشير ظهور تفاعل الوهيج flare والانتثار weal إلى استجابة إيجابية. إن حقيقة أن حوالي 10% فقط من المرضى ذوي تاريخ "الأرجية للبسليين" يستجيبون توحي بأن معظم الموسمين labeled بالأرجية ليسوا متأرجحين للبسليين أو ليسوا متأرجحين لزمن طويل.

تنضمن الآثار الضائرة الأخرى (غير الأرجية) الإسهال بسبب التبدل في التيت flora المعوي الطبيعي الذي قد يرتقي بالمطية العسيرة Clostridium difficile المتصاحبة مع الإسهال. تُعدّ قلة العدلات neutropenia اختطاراً عند استخدام البسليينات (أو المضادات الحيوية الأخرى من زمرة البيتا لاكتام) بجرعة كبيرة وعادةً لمدة أطول من 10 أيام. نادراً ما تسبب البسليينات فقر الدم anaemia، ونادراً جداً ما تسبب انحلال الدم haemolytic، وقلّة الصفيحات

² هل هو من الدهشة عدد الجواب الذي يجعل معظم صفوف الطلاب يصمتون عندما يُسألون عن نسبة العود peak/trough للذروة للدواء يُعطى كل 6 ساعات وعمره النصفي 0.5 ساعة؟ (الجواب: $2^{12} = 4096$).

الكبيرة مع التصفية المنقوصة بسبب التهاب كبيبات الكلى
glomerulonephritis بالمُعَقَّد المناعي.

المستحضرات وتقدير جرعة الحقن dosage for injection
يمكن إعطاء بنزليل البنسلين بالعضل
i.m. أو في الوريد i.v. (بحقن بلعة bolus أو بالتسريب
المستمر). ويُعَدُّ بنزليل البنسلين³ 600 ميلي غرام كل 6
ساعات كافياً للعدوى الحساسة. يتضح أن هذا غير ملائم في
الممارسة المرئية قد يُفَضَّل مريح من بنزليل البنسلين وأحد
أنواعه الطويلة الأمد (راجع أدناه).

يعطى 7.2 غرام يومياً بالوريد بجرعات مقسمة للعدوى
غير الحساسة نسبياً حيث تُحْتَجَر الكائنات الحية الحساسة
ضمن السيجع اللاوعائي (مثل التهاب الشغاف العدواني).
وعندما يُسَيِّطَر على العدوى يمكن التحوُّل إلى استخدام طريق
الفم بإعطاء فينوكسي ميثيل البنسلين، أو الأموكسيسيلين
الذين يعدان أكثر امتصاصاً عند البالغين.

يُعَدُّ بروكاين البنسلين procaine penicillin المُعْطَى
بالعضل فقط ملحاً ثابِتاً ويُحَرَّر بنزليل البنسلين على مدى
12 - 24 ساعة، بحسب الجرعة المعطاة. وعادةً ما تكون 360
ملي غرام كل 12 - 24 ساعة. لا توجد موافقة عامة على
مكانه في المعالجة، ولم يعد يتوافر في عدد من الدول. يُفَضَّل
استخدام بنزليل البنسلين في معظم العدوى الوحيدة،
ولاسيما في البداية، إذ إن بروكاين البنسلين لا يعطي تراكيز
دموية علاجية لعدة ساعات بعد الحقن وتكون تراكيز الذروة
peak أخفض بكثير.

المستحضرات وتقدير جرعة الاستعمال الفموي
Preparations and dosages for oral use إن فينوكسي
ميثيل البنسلين (البنسلين V) مقاوم الحمض المعدي وبذلك
يصل إلى تماس الأمعاء الدقيقة حيث يمتص بدرجة متوسطة
ويعتص في أحيان كثيرة بطريقة مبهمة عند البالغين. وهو أقل
فعالية من بنزليل البنسلين ضد النيسيرية البنية والسحائية، فهو
غير ملائم للاستعمال في داء السيلان gonorrhoea والتهاب

عادةً ما تكون العقديات المُخَضَّرَة Viridans streptococci
حساسة مالم يكن المريض قد تناول البنسلين حديثاً. تُعَدُّ
المكورة المعوية الغالطية *Enterococcus faecalis* أقل
حساسية، ولاسيما في التهاب الشغاف endocarditis، وينبغي
توليف البنسلين مع أحد الأمينوغليكوزيدات، وهو الجنتاميسين
gentamicin عادةً. إن هذا التوليف تآزري مالم تكن المكورة
المعوية مقاومة جداً للأمينوغليكوزيد؛ وتُعدُّ مثل هذه الذراري
strains أكثر تواتراً عند مرضى المستشفيات وتُشَكِّل صعوبات
كبيرة في المعالجة. يستعمل بنزليل البنسلين على أنه فعال ضد
معظم ذراري العقنودية الذهبية *Staphylococcus aureus*،
ولكن أكثر من 90% منها مقاومة الآن في المستشفى
والممارسة المنزلية. يُعَدُّ بنزليل البنسلين الدواء المحار
لعدوى النيسيرية السحائية *Neisseria meningitidis* (التهاب
السحايا وانتان الدم septicaemia بالمكورة السحائية
meningococcal)، والعصوية الجمرية *Bacillus anthracis*
(الجمرة الخبيثة anthrax)، والمطثية الحاطمة *Clostridium*
perfringens الغنغرية الغازية (gas gangrene) والكزاز *tetani*
(الكزاز tetanus)، والوندية الحناقبة *Corynebacterium*
diphtheriae (الحناق diphtheria)، واللولبية الشاحبة
Treponema pallidum (الزهري syphilis)، وأنواع البريمية
leptospira (داء البريميات Leptospirosis) والشعيرة
الاسرائيلية *Actinomyces israeli* (داء الشعيرات
actinomycosis). وهو أيضاً الدواء المختار للبورلية
البورغندورفيرية *Borrelia burgdorferi* (داء لايم Lyme
disease) عند الأطفال. تتباين حساسية النيسيرية البنية -
eria gonorrhoeae في الأجزاء المختلفة من العالم، حيث تعد
المقاومة سائدة ومنتشرة في بعض هذه الأجزاء.

الآثار الضائرة Advers effects. غير شائعة عموماً، بعيداً
عن الأرحية (أنظر سابقاً). لابد من توضيح أن أول مضاد
حيوي حقيقي مفيد سريرياً (1942) لا يزال في الاستخدام
وهو أيضاً من بين المضادات الحيوية الأقل سمية. يظهر احتطار
السمية المتعلقة بالجرعة (الاختلاجات) فقط عند المصابين
بالتهاب الشغاف الجرثومي، حيث يترافق مطلب الجرعات

³ 600 ميلي غرام = 1000000 وحدة، 1 ميغا وحدة mega-unit.

يتدخل مع امتصاصه بوضوح. لقد سُحبَ حديثاً من السوق في بعض الدول، بما فيها المملكة المتحدة.

الميثيسيلين *Methicillin* والأوكساسيلين *oxacillin* ينحصر استعمالهما الآن في اختبارات الحساسية مخبرياً. يُشير استعراض العقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين *methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* عند المرضى إلى أن الكائنات الحية مقاومة للفلوكلوكساسيلين والكلوكساسيلين، وجميع المضادات الحيوية الأخرى من زمرة البيتا لاكتام وغالباً إلى الأدوية الأخرى المضادة للجراثيم، ويتطلب إجراءات خصوصية للسيطرة على العدوى.

البنسلينات الواسعة الطيف

BROAD SPECTRUM PENICILLINS

تمتد فعالية هذه البنسلينات الجزئية التخليق *semisynthetic* لأبعد من المكورات الإيجابية والسلبية الغرام التي تكون حساسة لبنزيريل البنسلين، وتتمسّن الكثير من العصيات *bacilli* السلبية الغرام. وهي لا تقاوم إنزيمات البيتا لاكتاماز وقد نقصت فائدتها بوصفها في السنين السابقة بسبب الانتشار الرائد للكائنات الحية المنتجة لهذه الإنزيمات.

تُعَدُّ هذه العوامل كميدياً عام، أقل فعالية من بنزيريل البنسلين ضد المكورات الإيجابية الغرام، ولكنها أكثر فعالية من البنسلينات المقاومة للبيتا لاكتاماز (راجع أعلاه). وهي ذات فعالية مفيدة ضد المكورات المعوية الغائطية *Enterococcus faecalis* والكثير من دراري المستدمية النزلية *Haemophilus influenzae*. إن الامعايات *Enterobacteriaceae* حساسة بدرجة متفاوتة ويُعَدُّ الاختبار المخبري للحساسية هاماً. وإن الفروق بين أفراد هذه المجموعة فارماكولوجية أكثر منها حرثوية.

الأموكسيسيلين *Amoxicillin* (العمر النصفى 1 ساعة؛ والمعروف سابقاً *amoxycillin*) يُعَدُّ مضاهناً بيوتياً للأمبيسيلين وهو أفضل امتصاصاً في المعى (ولاسيما بعد الطعام)، وتجر الجرعة نفسها ضعف التركيز البلازمي تقريباً. وبعد الإسهال أقل تواتراً مع الأموكسيسيلين مقارنة مع الأمبيسيلين. تبلغ الجرعة الفموية حوالي 250 ملي غرام كل 8 ساعات؛ وتتوافر

السحايا بالمكورات السحائية. وهو بديل مرضي لبنزيريل البنسلين ضد العقودية الرئوية والعقدية المُقَيَّحة *Streptococcus pyogenes*، ولاسيما بعد العدوى الحادة الآتية ضمن السيطرة البدئية في المعالجة الوريدية. أما الجرعة فهي 500 ملي غرام كل 6 ساعات.

يفضّل إعطاء جميع البنسلينات الفموية والمعدة فارغة لتجنّب تأجيل الامتصاص الناجم عن الطعام.

البنسلينات المضادة للعقدية

Antistaphylococcal penicillins

تُنتج جراثيم محددة إنزيمات الشا لاكتاماز β -lactamases التي تفتّح حلقة البيتا لاكتام الشائعة لجميع البنسلينات، فتُنهى بالنتيجة المعالجة للمضادة للجراثيم تتفاوت إنزيمات البيتا لاكتاماز في فعاليتها ضد مركبات البيتا لاكتام المختلفة بالسلاسل الجانبية المرتبطة بمجموعة البيتا لاكتام والمسؤولة عن معظم هذه التأثيرات بواسطة عرقلة الستياريك/الشحم *stearic* لإتاحة الدواء إلى المقرب الإنزيمية الفعالة. فالأدوية السي تقاوم فعل البيتا لاكتاماز العقودية *staphylococcal* β -lactamase تمارس مقاومتها بواسطة امتلاكها سلسلة الأسيل *acyl* الجانبية. وتمتلك الأدوية فعالية ضد الجراثيم الأخرى التي تستطع لها البنسلين، ولكن بنزيريل البنسلين أكثر فعالية على نحو ملموس ضد هذه الكائنات الحية حتى 20 مرة في حالات المكورات الرئوية، والعقديات الحالة للدم β - واليسيرية. وهكذا، عندما تكون العدوى مختلطة، فمن الأفضل إعطاء بنزيريل البسيلين والأدوية المقاومة للبيتا لاكتاماز في الحالات الرخيمة.

تتضمن الأمثلة عن هذه العوامل ما يلي:

الفلوكلوكساسيلين *Flucloxacillin* (العمر النصفى 1 ساعة) يُعَدُّ أفضل امتصاصاً من الكلوكساسيلين *cloxacillin* ولذا يعطي تراكيز دموية أعلى. قد يسبب اليرقان الركودي *cholestatic jaundice*، ولاسيما عند استعماله لأكثر من أسبوعين أو للمرضى الذين تجاوزوا 55 عاماً.

الكلوكساسيلين *Cloxacillin* (العمر النصفى 0.5 ساعة) يقاوم التدرّك بالحمض المعدّي ويُمتصّ من المعى، ولكن الطعام

مستحضرات الحقن ولكنه لا يقدم مزيجاً عن الأميسيلين. على كل حال يفضل الأموكسيسيلين للاستخدام الفموي بسبب توافره الحيوي الأكبر وآثاره الضائرة الأقل.

الكو أموكسيكلاف Co-amoxiclav (الأوغمستين Aug-mentin) حمض الكلافولانيك clavulanic acid هو جزيء بيتا لاكتام ذو فعالية داخلية مضادة للجراثيم ضعيفة ولكنه يرتبط بإنزيمات البيتا لاكتاماز على نحو متعذر العكس. ولذا يحمي البنسلين على نحو فعال، فيقويه ضد الجراثيم التي تعول مقاومتها على إنتاج إنزيمات البيتا لاكتاماز، أي إن حمض الكلافولانيك يعمل كمشط "انتحاري" suicide.

يُصاغ في الأقراص بملحه البوتاسي (يكافى 125 ملي غرام من حمض الكلافولانيك) بالتوليف مع الأموكسيسيلين (250 أو 500 ملي غرام)، باسم كو أموكسيكلاف ويعد معالجة مرضية لعداوى الكائنات الحية المنجحة للبيتا لاكتاماز، في السيلين التنفسي والبولي التناسلي urogenital بوضوح. ينبغي استخدامه عندما تكون الكائنات الحية المقاومة للأموكسيسيلين والمنتجة للبيتا لاكتاماز حساسة له أو مبرهنة بالزرع وتتضمن الكثير من ذراري العقودية الذهبية، والكثير من ذراري strains الإشريكية القولونية *Escherichia coli* وزيادة عدد ذراري المستدمية النزلية *Haemophilus influenzae*. وله فعالية مفيدة ضد أنواع الجراثيم المنتجة للبيتا لاكتاماز. يبلغ العمر النصفي 1 ساعة وأما الجرعة فهي قرص واحد كل 8 ساعات.

الأميسيلين Ampicillin (العمر النصفي 1 ساعة) يعد حمضاً ثابتاً ويمص بدرجة متوسطة عند ابتلاعه. تبلغ الجرعة الفموية (250 ملي غرام 1 غرام) كل 6 - 8 ساعات؛ أو 500 ملي غرام بالعصل أو في الوريد كل 4 - 6 ساعات. ويظهر حوالي ثلث الجرعة في البول دون تبدل. يتركز الدواء في الصفراء.

الآثار الضائرة Adverse effects قد يسبب الأميسيلين الإسهال ولكن وقوعه (12%) أقل مع الأموكسيسيلين. إن الأميسيلين والأموكسيسيلين هما أشيع مضادين حيويين في ترابطهما مع إسهال المطثية العسيرة *Clostridium difficile*.

مع أن هذا متعلق بتواتر استعمالهما أكثر من اختطارهما الضممي في إحداث المرض، وقد يكون أكثر مع حقن السيفالوسبورينات). للأميسيلين ومضاهته قدرة فريدة في إحداث الطفح البقي macular rash المشابه للحصبة measles أو الحصبة rubella، وعادة ما لا تترافق مع علامات أرجية أخرى. يعد هذا الطفح شائعاً جداً عند المصابين بداء الجهاز اللمفاوي، وتلاحظ كثرة الوحيدات العنوية infectious mononucleosis والايضاخ اللمفاوي lymphoid leukaemia. ما ينبغي أحد الطفح البقي بمعنى الأرجية تجاه البنسلينات الأخرى التي تميل لإحداث التفاعل الشروي urticarial الحقيقي. ويبدو أن مرضى الفشل الكلوي ومن يتناولون الألوبيورينول لمعالجة فرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia أكثر عرضة أيضاً لطفح الأميسيلين. لقد تصاحب اليرقان الركودي cholestatic jaundice مع استخدام الكو أموكسيكلاف حتى بعد 6 أسابيع من إيقافه؛ قد يكون حمض الكلافولانيك هو المسؤول.

الميسيلينام MECILLINAM

البيفميسيلينام pivmecillinam (العمر النصفي 1 ساعة) هو عامل فموي وثيق الصلة مع البنسلينات الواسعة الطيف ولكن مع فعالية مضادة للجراثيم مختلفة بمقتضى امتلاكه إلفة كبيرة للبروتين الرابط لبسيلين. وهو فعال ضد الكائنات الحية السلبية الغرام التي تتضمن الأمعائيات المنتجة للبيتا لاكتاماز ولكنه غير فعال ضد الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* وقريباتها، وضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام. يتحلل الميسيلينام في الجسم الحي إلى شكل فعال هو الميسيلينام *mecillinam* (ضعيف الامتصاص عن طريق الفم). ويستعمل لعلاج عدوى السبيل البولي. قد يحدث الإسهال وألم البطن.

أحادي حلقة البيتا لاكتام MONOBACTAM

الآز تريونام Aztreonam (العمر النصفي 2 ساعة) يعد أول فرد من هذا الصنف من المضادات الحيوية البيتا لاكتامية. وهو فعال ضد الكائنات الحية السلبية الغرام بما فيها الزائفة

الزنجارية، والمستدمية النزلية والنييسرية السحائية وداء السيلان gonorrhoeae. يستخدم الأزثريونام لمعالجة إلتان الدم septicaemia وعداوى السبيل البولي المعقدة، وعداوى السبيل البولي السفلي بسليبات الغرام وداء السيلان.

تتضمن الآثار الضائرة التفاعلات في مقر التسريب، والطفح، والإسراع المدي المعوي، والتهاب الكبد وقلة الصفيحات thrombocytopenia وقلة العدلات neutropenia. ويبدو أن له احتطاراً ضيقاً في إحداث أرجية البيا لاكام، وقد يستخدم بحذر عند بعض المرضى التارحين من البنسلين.

البنسلينات المضادة للزوائف

ANTIPSEUDOMONAL PENICILLINS

الكربوكسي بنسلينات Carboxypenicillins

لها الطيف نفسه المضاد للجراثيم عموماً مثل البنسلين (وهي حساسة لمركبات البيا لاكاماز)، ولكن لها قدرة إضافية في تعطيم الزائفة الزنجارية وأنواع المتقلبة Proteus الإيجابية للإنول indole.

التيكارسيلين Ticarcillin (العمر النصفى 1 ساعة) يوجد بالتوليف مع حمض الكلافولانيك (باسم Timentin)، مما يوفر فعالية أكبر ضد الكائنات الحية المنتجة للبيا لاكاماز. يعطى بالعضل أو حقناً وردياً بطيئاً أو تسرياً وردياً سريعاً. لاحظ أن التيكارسيلين يوجد كملح ثنائي الصوديوم حيث يُحرر كل 1 غرام حوالي 5.4 ملي مول من الصوديوم الذي ينبغي مراعاته عند معالجة المرضى ذوي الوظيفة القلبية أو الكلوية المحتلة. تزيل الكربوكسي بنسلينات فعالية الأميوجليكوزيدات عند إعطاء كل من النوائين في الحقنة نفسها syringe أو في جهاز التسريب الوريدي نفسه.

الأريدينبنسلينات Ureidopenicillins

وهي مُتكررة من جزئ الأميسيلين، مع سلسلة جانبية مشتقة من اليوريا urea. إن مزايها الرئيسية الزائدة عن الكربوكسي بنسلينات هي نجاعتها الأكبر ضد الزائفة الزنجارية وحقيقة أنها أملاح أحادية الصوديوم فتحرر حوالي 2 ملي من الصوديوم لكل غرام من مضاد الجراثيم وسطياً

(راجع أعلاه) وهكذا تكون أكثر مأمونية حيث ينبغي تجنب حمولة الصوديوم الزائدة على نحو خاص. تتدرج بالكثير من إنزيمات البيا لاكاماز. يجب إعطاء الأريدينبنسلينات حقناً وتنطرح في البول على نحو رئيسي. ويُعد التراكم عند ذوي الوظيفة الكلوية الضعيفة أقل من البنسلينات الأخرى إذ إن 25% من الأريدينبنسلينات يطرح في الصفراء bile. يسهل المصح غير الاعتيادي لحرائكها في أن التركيز البلازمي يرتفع على نحو غير تناسبى/طردي مع ترايد الجرعة، أي إنها تُظهر حرائك التشبع saturation (الرتبة صفر).

يوفر الأريدينبنسلينات مع الأميوجليكوزيدات تأثيراً مآرياً ضد إلتان الدم بالزائفة pseudomonas ولكن إعطائهما في السائل نفسه يزيل فعالية الأميوجليكوزيد (مثل حالة الكربوكسي بنسلينات، راجع أعلاه).

الأزولوسيلين Azlocillin (العمر النصفى 1 ساعة)، فعال جداً ضد عداوى الزائفة الزنجارية، وهو أقل فعالية من الأريدينبنسلينات الأخرى ضد الكائنات الحية السلبية الغرام الأخرى وقد سُحب من السوق حديثاً في كثير من الدول.

البيراسيلين Piperacillin (العمر النصفى 1 ساعة) يملك الفعالية نفسها أو أكثر قليلاً من الأزولوسيلين ضد الزائفة الزنجارية ولكنه أكثر فعالية ضد الكائنات الحية السلبية الغرام الشائعة. وهو متوافر أيضاً كتوليف مع مثبط للبيا لاكاماز هو التازوباكتام tazobactam (باسم تازوسين tazocin).

السفالوسبورينات Cephalosporins

استُحصلت السفالوسبورينات أولاً من فطر رأسية الأبواغ Cephalosporium المُستزوع من قرب مصب مياه المجارى السردينية Sarinian في البحر عام 1945؛ وتعد بُناها الجزئية وثيقة الصلة بالبنسلين، وقد أدخل الكثير من الأشكال الجزئية التخليق. تتضمن السفالوسبورينات الآن مجموعة من المضادات الحيوية الواسعة الفعالية والقليلة السمية. ومُسْتعمل مصطلح السفالوسبورينات هنا في السياق العام مع أن بعضها يُعد من السيفاميسينات cephamycins بالتحديد، ومثالها السيفوكستين cefoxitin والسيفوتيتان cefotetan.

طرز الفعل Mode of action هو ذاته الذي لمركبات البيتا لآكتام B-lactams، أي إن السيفالوسبورينات تُحلّل لتحليل حدار الخلية الجرثومية ولذا فهي مبيدة للجرثوم bactericidal. تُبدي السيفالوسبورينات إبادة للجراثيم معتمدة على الزمن. بمنح إضافة السلاسل الجانبية المتنوعة إلى جريء السيفالوسبورين تنوّحاً في الحركية الدوائية pharmacokinetics والفعاليات المبيدة للجراثيم. يمكن حماية حلقة البيتا لآكتام بمقاومات بنوية ينتج عنها مركبات ذات فعالية محسّنة ضد الكائنات الحية السلبية الغرام؛ وتكون النتيجة الطبيعية الشائعة فقدان مثل هذه العوامل لبعض من فعاليتها ضد الإيجابية الغرام. تقاوم السيفالوسبورينات هجوم إنزيمات البيتا لآكتاماز ولكن الجراثيم تُنشئ مقاومة لها بوسائل أخرى. ينبغي مراعاة العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) بأنها مقاومة لجميع السيفالوسبورينات.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. عادةً ما تُطرح السيفالوسبورينات دون تبدّل في البول، ولكن بعضها، بما في ذلك السيفوتاكسيم، يكوّن مستقبلاً منزوع الأسيتيل desacetyl له بعض الفعالية المبيدة للجراثيم. ويُفرّز الكثير منها على فهو فعال بالأنسب الكلوي، ويمكن إحصار هذه العملية بالبروبيسيد probenecid. وكبداء، ينبغي إنقاص جرعة السيفالوسبورينات عند المرضى الضعيفي الوظيفة الكلوية. إن السيفالوسبورينات عموماً ذات عمر نصفي 1 - 4 ساعات مع وجود استثناءات (فمثلاً العمر النصفي للسيفترياكسون ceftriaxone حوالي 8 ساعات). يسمح التوزع الواسع في الجسم بمعالجة العدوى في معظم الأماكن وتتضمن العظم، والسليج الرخو، والمصلات والسائل النخاعي CSF (في بعض الحالات). توجد المعطيات الفردية عن السيفالوسبورينات في (الجدول 1.12).

التصنيف والاستعمالات Classification and uses. تصفّ السيفالوسبورينات على نحو ملائم في أجيال ذات خصائص حرائكية ومبيدة للجراثيم متشابهة؛ وقد جعلت العوامل الأحدث هذا التصنيف أقل دقة ولكنه يحتفظ بفائدة

كافية لوجوده في (الجدول 1.12).

الآثار الضائرة Adverse effects تمتد السيفالوسبورينات جيدة التحمل. إن معظم التأثيرات غير المرغوبة الاعتيادية هي تفاعلات أرجية من غط أرجية البسليين. ثمة أرجية مصالبة بين البنسلينات والسيفالوسبورينات تكتنف حوالي 7% من المرضى؛ وينبغي عدم استخدام السيفالوسبورين إذا أبدى المريض تفاعلاً أرجياً وخيماً أو عاجلاً فيما مضى أو عندما يكون اختبار المصل أو الجلد إيجابياً تجاه أرجية البسليين. قد يحدث الألم في مقرات الحقن الوريدي أو العضلي. قد تحدث قلة الصفائح، وفقر الدم الإنگحالي، وقلة العدلات، والتهاب الكلية الخلائي interstitial nephritis أو اختبارات تدل على شذوذ وظيفة الكبد عند الاستمرار بالسيفالوسبورينات لأكثر من أسبوعين ولاسيما بالجرعات الكثيرة؛ وتُعكّس هذه التأثيرات بإيقاف الدواء. قد يؤهب الطيف الواسع من الفعالية لسيفالوسبورينات الجيل الثالث لفرصة العدوى بالجراثيم المقاومة أو بالمبيضة البيضاء *Candida albicans* والإسهال بالمطية العسيرة *Clostridium difficile*. يُنجز السيفترياكسون ceftriaxone تراكير مرتفعة في الصفراء، كملح للكالسيوم، قد يؤرث لحدوث أعراض مشابهة للتخصّي الصفراوي cholelithiasis (تخصّي صفراوي كادب biliary pseudo-lithiasis). قد يسبب السيفامندول cefamandole عوّز البروثرومين وتفاعلاً مشابهاً لتثائي السلفيرام disulfiram بعد ابتلاع الكحول.

مضادات الجراثيم الأخرى من زمرة البيتا

لاكتام Other β-lactam antibacterials

الكاربابينيمات CARBAPENEMS

إن طيف أفراد هذه المجموعة أوسع من جميع مضادات الجراثيم المتوفرة حالياً، وهي مبيدة جراثيم ضد معظم الجراثيم الممرضة الهوائية aerobic واللاهوائية anaerobic الإيجابية الغرام والسلبية الغرام. تقاوم الحلمة بواسطة معظم إنزيمات البيتا لآكتاماز. تُعدّ مشابهاً للزوائف الكاذبة pseudomonas

الجدول 1.12: السيفالوسبورينات

المضاد	العمر النصفي (ساعة)	الإطراح في البول (%)	تعلق
الجيل الأول			
<i>حقناً Parenteral</i>			
السيفازولين Cefazolin	2	90	قد يستخدم لعلاج العدوى العفوية ولكنه استُبدل به السيفالوسبورينات الأحدث
السفرادين Cefradine (فمويًا أيضًا)	1	86	
<i>الفموية Oral</i>			
السفاكلور Cefaclor	1	86	جميعها متشابهة جدًا. فعالة ضد المُرصات التنفسية الشائعة، العقدة الرئوية
السفادروكسيل Cefadroxil	2	88	والمُوراكسيل النسرية Moraxella catarrhalis ولكنها ذات فعالية ضعيفة
السيفالكسين Cefalexin	1	88	ضد المستدمية النزلية (باستثناء السيفاكلور). فعالة أيضًا ضد الإشريكية
القولونية التي تثبت مقاومتها على نحو متزايد تجاه الأموكسيسيلين			
والترينيثوريم. قد تستخدم للعلاوى غير المصحوبة بمضاعفات في السبيل			
التعسي العلوي والسفلي، والسبيل البولي والنسج الرخوة، ومعالجة متاعبة			
عندما تأنس الأذنية الحفنية يندى تحت السيطرة			
الجيل الثاني			
<i>حقناً Parenteral</i>			
السيفوكسين Cefoxitin	1	90	أكثر مقاومة لإنزيمات البيتا لكتاماز من الجيل الأول، وفعالة ضد العفوية
(سيفاميسين cephamycin) (يُعد			الذهبية، والعقدة المقيحة، والعقدة الرئوية، وأنواع النسرية، والمستدمية
السيفوتيتان cefotetan مشابهًا)			النسرية وكثير من الامعائيات. يقتل السيفوكسين أيضًا العصوية الهضنة
			Bacteroides fragilis ويُعد فعالاً في العلاوى البطنية والحوصية.
السيفوروكسيم Cefuroxime	1	80	يمكن إعطاء السيفوروكسيم لالتهاب الرئة الشائع المكتسب من المجتمع، سبه
السيفاماندول Cefamandole	1	75	الشائع العقدة الرئوية (ليس عندما يكون الكائن الحي المسبب هو المظفورة
الرئوية Mycoplasma pneumoniae، أو الفيلقية Legionella أو التندرة			
Chlamydia). يستخدم الشكل الفموي cefuroxime axetil أيضًا لمحال من			
العلاوى المُحدولة لسيفالوسبورينات الجيل الأول الفموية (راجع أعلاه).			
الجيل الثالث			
<i>حقناً Parenteral</i>			
السيفودريم Cefodizime	3	80	أكثر فعالية من الجيل الثاني ضد الكائنات الحية السلبية الغرام مع احتفاظها
السيفوتاكسيم Cefotaxime	1	60	بالفعالية المفيدة ضد الجراثيم الإيجابية الغرام. يستعمل السيفوتاكسيم
السيفتازديم Ceftriaxime	2	88	والسيفتروكسيم والسيفترياكسون للعلاوى الخطيرة مثل إنتان الدم، والتهاب
السيفتيزوكسيم Cefprozime	1	90	الرئة والتهاب السحايا. يستخدم السيفترياكسون أيضًا لداء السيلان وداء
السيفترياكسون Ceftriaxone	8	56 (44) 56	لأم Lyme.
<i>الفموية Oral</i>			
السيفيكسيم Cefixime	4	23 (77)	فعالة ضد محال من الكائنات الحية والإيجابية الغرام والسلبية الغرام بما فيها
السيفتوتين Cefibuten	2	(بالصغراء)	العفوية الذهبية (باستثناء السيفيكسيم)، والعقدة المقيحة، والعقدة الرئوية،
السيفودوكسيم بروكسينيل Cefpodoxime proxetil	2	65	أنواع النسرية، والمستدمية السرية والكثير من الأمعائيات (باستثناء
		80	السيفودوكسيم). تستخدم لعلاج عدوى السبيل البولي والسبيل التنفسي
العلوي والسفلي.			

relatives فقط، ذات مقاومة طبيعية أحياناً، أما المقاومة المكتسبة فغير شائعة لجميع الأنواع.

الإمبيينيم Imipenem

تُزال فعالية الإمبيينيم (العمر النصفى 1 ساعة) من خلال الاستقلاب في الكلية إلى منتجات سامة جداً للأنياب الكلوية؛ إن توليف الإمبيينيم مع السيلاستاتين cilastatin (باسم Primaxin)، مثبط نوعي لثنائي هيدروبيبتيداز dihydro-peptidase - الإنزيم المسؤول عن استقلابه الكلوي - يمنع إزالة الفعالية والسمية.

يستعمل الإمبيينيم لمعالجة إتان الدم، ولاسيما الكلوي المنشأ، والعدوى داخل البطن والالتهاب الرئوي المستشعوي. من شروط الإمبيينيم أن يعطى 1 - 2 غرام/يوم تسريعاً وريدياً على 3 - 4 جرعات؛ يوصى بإنقاص الجرعات عند اختلال الوظيفة الكلوية.

الآثار الضائرة Adverse effects. قد يسبب إزعاجاً معدياً معوياً يتضمن الغثيان، واضطرابات الدم، والتفاعلات الأرجية، والتخليط confusion والاختلاجات.

الميروبينيم Meropenem (العمر النصفى 1 ساعة) يشبه الإمبيينيم ولكنه ثابت تجاه ثنائي هيدروبيبتيداز dihydro-peptidase لذا يمكن إعطاؤه بدون السيلاستاتين cilastatin. ينفذ إلى السائل النخاعي CSF ولا يتصاحب مع الغثيان أو الاختلاجات.

المنبطات الأخرى لتخليق جدار الخلية

Other inhibitors of cell wall synthesis

الفانكوميسين Vancomycin

يعمل الفانكوميسين (العمر النصفى 8 ساعات)، وهو "ببتيد سكري glycopeptide" أو "ببتوليد peptolide" على الكائنات الحية المتكاثرة بتثبيط تشكيل جدار الخلية في مقر مختلف عن مضادات الجراثيم الليتا لاكتامية. إنه ميد جرثومي ضد معظم ذراري المطثيات clostridia (عما فيها المطثية العسيرة Clostridium difficile)، وجميع ذراري العنقودية الذهبية (عما

فيها المتحة للبيتا لاكتاماز والذراري المقاومة للميثيسيلين methicillin)، والعنقوديات السلبية المُخَثَّرَة coagulase، ومجموعة العقديات المُخَصَّرة viridans وكذلك المكورات المعوية enterococci، أي الكائنات الحية العديدة التي تسبب التهاب الشعاف.

إن الفانكوميسين ضعيف الامتصاص من المعى ويعطى في الوريد للعداوى المجموعية، عندما لا يوجد مستحضر عضلي مُرضٍ. يتوزع على نحو فعال في نُسُج الجسم ويُزال بالكلية.

الاستعمالات Uses يُعد الفانكوميسين فعالاً في حالات التهاب القولون الغشائي الكاذب pseudomembranous colitis المتصاحب مع المضاد الحيوي (المُحدث بالمطثية العسيرة، أو بالعنقوديات على نحو أقل شيوعاً) بجرعة 125 ملي غرام كل 6 ساعات بالقلم (رغم تفضيل الميتريديازول بالقلم عليه، لأنه فعال مشه وأقل تكلفة). يمكن إعطاء توليفة مع الأميوجليكوزيد في الوريد في التهاب الشعاف بالعقدية عند المرضى المتأرجحين لسزير البسليين. يمكن استخدامه أيضاً للعدوى الوحيدة بالعنقوديات ذات المقاومة المتعددة. يستهدي التحريم dosing برصد التركيز البلازمي.

الآثار الضائرة Adverse effects. يعد الضرر السمعي auditory السينة الرئيسية للفانكوميسين. قد يتحسن الطنين tinnitus والصمم deafness بإيقاف الدواء. تحدث السمية الكلوية أيضاً والتفاعلات الأرجية. قد يسبب التسريب الوريدي السريع طفحاً بقعياً حطاطياً maculopapular rash. ربما يسبب إطلاق الهيستامين (متلازمة "الشخص الأحمر").

التايكوبلانين Teicoplanin يتعلّق بنوياً بالفانكوميسين ويُعدّ فعالاً ضد الجراثيم الإيجابية الغرام. يسمح عمره النصفى البالغ 50 ساعة بإعطائه مرة يومياً في الوريد أو بالعضل. يستخدم للعدوى الوحيدة بالجراثيم الإيجابية الغرام التي تتضمن التهاب الشعاف، والتهاب الصفاق peritonitis عند المرضى الجوالين ambulatory الخاضعين للديال dialysis الصفاقي المزمن. وهو أقل ميلاً لإحداث سمية سمعية أو كلوية من الفانكوميسين، ولكن رصد للمصل مطلوب للمرضى المعتلين على نحو وقيم وذوي الوظيفة الكلوية المتدّلة لتأكيد

إنجاز التراكم المصلية بدرجة كافية.

الببتيد. تكون البروتينات الشاذة الناتجة قاتلة للمكروب، أي إن الأمينوغليكوزيدات مبيدة للجراثيم bactericidal وتيدي قتلًا للجراثيم معتمداً على التركيز.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. الأمينوغليكوزيدات ذوابة في الماء ولا تعبر أغشية الخلية بسرعة. إن ضعف الامصاص من المعى يجعل إعطاءها في الوريد أو بالعضل ضرورياً للاستخدام الجموعي وتوزع على نحو رئيسي في السائل خارج الخلوي؛ ويُعدّ الانتقال إلى السائل الدماغي الشوكي (السائل الحاعي) صعباً حتى عندما تكون السحايا ملتهبة. يبلغ عمرها النصفي 2 - 5 ساعات.

تزال الأمينوغليكوزيدات دون تبدل ولا سيما بالترشيح الكلبي، وتُنجز تراكيز مرتفعة في البول. يحدث تراكم هام في قشرة الكلية مالم يوجد مرض متّسي parenchymal كلوي وعيم. ينبغي قياس التركيز البلازمي بانتظام (وعلى نحو متكرر عند المرضى المختلّين كلوياً) ويُعدّ الرصد مرتين أسبوعياً تقريباً أمراً جيداً عملياً حتى إذا كانت طبيعة الكلية طبيعية. ويجب أن يكون الرصد دقيقاً جداً مع المعالجة المطوّلة مثل التهاب الشغاف (جنتاميسين gentamicin). ينبغي إنقاص الجرعة لتعويض درجات التباين في احتلال الكلية، بما في ذلك كبر السن الطبيعي. أدّت الدعاوى القانونية الكثيرة جداً من المرضى ضد الأطباء بسبب الإهمال في هذه الساحة إلى دفعات تعويضية ضخمة، ولا سيما من أجل التسميم الأذني ototoxicity.

تقوم الممارسة الحالية على إعطاء الأمينوغليكوزيدات كجرعة يومية مفردة أفضل من جرعتين أو ثلاث جرعات يومياً. تتوافر الحسابات الخوارزمية Algorithms لتهدّي مثل هذا التجميع dosing وفقاً لوزن المرضى ووظيفة الكلية، ونحتاج إلى مقايضة تراكيز القور trough فقط في هذه الحالة. ربما تكون المعالجة بجرعة يومية مفردة أقلّ سمية أذنية وكلوية من تدابير الجرعة المجزأة، ويبدو أنها بالفعالية نفسها. تُعدّ التراكيز البلازمية المرتفعة المباشرة الناتجة عن التجميع اليومي المفرد ذات ميزة للمصابين بإنتان الدم الحاد، على سبيل المثال، إذ تُبدي الأمينوغليكوزيدات قتلًا للجراثيم معتمداً على

أصبح الانتشار الزائد للمقاومة الهامة سريراً وكذا نقصان حساسية الجراثيم للفاينكوميسين والتايكوبلاين هماً خطيراً حديثاً مع طائفة المكورات المعوية المقاومة للفاينكوميسين (VRE) vancomycin-resistant enterococci أو المكورات المعوية المقاومة للبييد السكري glycopeptide resistant enterococci (GRE) والعنقودية الذهبية المتوسطة المقاومة للفاينكوميسين vancomycin-intermediate resistant Staphylococcus aureus (VISA, GISA). لقد جرى التبليغ عن درية واحدة فقط من العنقودية الذهبية المقاومة للفاينكوميسين الموجودة طبيعياً، ولكن بدون شك ستنشأ هذه المقاومات مع الزمن وسيكون مُرتجياً بظهور المضاد الحيوي الفعال ضد الجراثيم الإيجابية الغرام ذات المقاومة للعددة للأدوية، مثل الكينوبريستين guinupristin والدالفوبريستين dalfopristin وكذلك اللينيزوليد linezolid. يستعمل السيكلوسيرين cycloserine للسل tuberculosis المقاوم للدواء (راجع أدوية السل).

تشبيط تخليق البروتين

Inhibition of protein synthesis

الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides

استُحصل على الستريبتوميسين من المتسللة السنجابية *Streptomyces griseus* عام 1944، المستزعة من حقل مُسمّد عضوياً بكثافة، ومن حلق الدجاج أيضاً، وذلك في أحد الأبحاث التي أعقبها البرهان على النجاعة السريرية للسلين. تشابه الأمينوغليكوزيدات بعضها الآخر في طرز عملها، وحرائكها الدوائية، وخصائصها العلاجية والسمية. وتعكس الفروق الرئيسية في استخدامها تباين مجال فعاليتها المضادة للجراثيم؛ وتُعدّ المقاومة المتصالبة متفاوتة.

طرز الفعل Mode of action. تعمل الأمينوغليكوزيدات داخل الخلية بالارتباط مع الريباسات ribosomes بطريقة تجعل تآليات الحموض الأمينية غير الصحيحة تدخل في سلاسل

التركيز.

الفعالية المضادة للجراثيم Antibacterial activity. تُعدّ الأمينوغليكوزيدات عموماً فعالة ضد العقوديات والكائنات الحية الهوائية *aerobic* السلبية الغرام التي تتضمن جميع الأمعاليات تقريباً؛ وسنشرح الفروق الفردية في الفعالية لاحقاً. تترايد المقاومة الجرثومية للأمينوغليكوزيدات، ولكن تتورع المشكلة على نحو غير متجانس بالسوية وبوضوح باكتساب البلاسميدات *plasmids* التي تحمل مورثات الترميز *coding* لتكوين الإنزيمات المحرّبة للدواء. تندر مقاومة الجنتاميسين في العوامل المرضية المكتسبة في المجتمع في كثير من مستشفيات المملكة المتحدة.

الاستعمالات، تتضمن ما يلي:

عدوى العصبية السلبية الغرام، ولاسيما إنتان الدم *septicemia*؛ وإنتانات الكلية والحوض والبطن. يبقى الجنتاميسين الدواء المختار ولكن قد يُفصل التوبراميسين *tobramycin* للعدوى الحديثة بالزائفة الزنجارية. يمتلك الأميكاسين *amikacin* الطيف المضاد للجراثيم الأوسع من الأمينوغليكوزيدات ولكن يفضل إدخاره للعدوى المتسببة بالكائنات الحية المقاومة للجنتاميسين. لما كانت معدلات المقاومة الموضعية منخفضة فمن الممكن تضمين الأمينوغليكوزيدات كأفضل تدبير علاجي تخميسي بدلي لمعالجة إنتان الدم الوخيم قبل استعراش الكائن (الكائنات) الحي المُسبّب. وعكس الاستبدال باستخدام مضاد حيوي قوي وأقل سمية عند معرفة نتائج الزرع (48 - 72 ساعة)، وتُعدّ السمية نادره جداً بعد مثل هذا المقرر العلاجي القصير.

- التهاب الشغاف *endocarditis* الجرثومي. ينبغي أن يشمل التوليف المضاد للمكروب من أجل عدوى المكورات المعوية والعقدية والعنقودية في صمامات القلب على أمينوغليكوزيد، وهو الجنتاميسين عادةً، وكذلك من أجل معالجة التهاب الشغاف السريري الذي يفشل في إعطاء زرع دم إيجابي.
- العدوى الأخرى: السل، والتولاريمية *tularaemia*، والطاعون *plague*، وداء البروسيلات *brucellosis*.

- الاستعمالات الموضعية: إن النيوميسين *neomycin* والفراميسيتين سامين جداً للاستخدام المجموعي ولكنهما فعالان للمعالجة الموضعية لعدوى الملتحمة *conjunctiva* أو الأذن الخارجية. وكثيراً ما يستعملان في توليفات مضادة للجراثيم على نحو انتقائي لإزالة التلوث من أمعاء المرضى الذين يتناولون معالجة مكثفة كابنة للساعة. يُعطى التوبراميسين *tobramycin* بالاستنشاق لمعالجة سوّرات العنق الكيسي *cystic fibrosis* العنقودية. قد يحدث امتصاص مجموعي كافٍ للتوصية بمقايضة تراكيز المصل عند مثل هؤلاء المرضى.

الآثار الضائرة Adverse effects. تُعدّ سمية

الأمينوغليكوزيد خطرة عندما تكون الجرعة المعطاة مرتفعة أو مع الأمد الطويل، وتُعدّ الاختطار أكبر عندما تكون التصفية الكلوية غير كافية (بسبب المرض أو العمر)، وبالمشاركة مع الأدوية الأخرى الشديدة السمية الكلوية (مثل مدرات العروة *loop diuretics*، والأمفوتريسين *amphotericin B*) أو عندما يكون المريض مصاباً بالجفاف *dehydrated*. قد تأخذ الآثار الضائرة الأشكال التالية:

- تسميم الأذن *Ototoxicity*. قد يحدث ضرر دهليزي *vestibular* وسمعي *auditory*، مسبباً فقدان السمع، والدوار *vertigo* والطنين *tinnitus* التي قد تكون دائمة (راجع أعلاه). قد يعطي الطبيب تحذيراً عن ضرر العصب السمعي. تنصص العلامات المبكرة عن السمية الدهليزية الصداع المتعلق بالحركة، والدوخة *dizziness* أو الغثيان. يمكن أن يحدث تسميم أدنى وخيم بالتطبيق الموضعي، ويتضمن قطرات الأذن *ear drops*.
- السمية الكلوية *Nephrotoxicity*. تبدلات متعلّقة بالجرعة والتي عادةً ما تكون قابلة للعكس، وتحدث في خلايا الأنبوب الكلوي، حيث تتراكم الأمينوغليكوزيدات. يُنْزَك ضغط الدم المنخفض، ومدرات العروة والعمر المتقدم على أنها عوامل احتطار إضافية.
- الإحصار العصبي العضلي *Neuromuscular blockade*. قد تُحلّل الأمينوغليكوزيدات بالنقل العصبي العضلي

وتفادى الوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis وتوحي به، أو تسبب متلازمة الوهن العضلي العابرة عند ذوي القل العصبي العضلي الطبيعي.

• التفاعلات الأخرى تتضمن الطفح، والشذوذات الدموية، التي تتضمن تثبيط النقي، وفقر الدم الانحلالي والنزف بسبب التضاد antagonism مع العامل الخامس V.

الأمينوغليكوزيدات إفرادياً

INDIVIDUAL AMINOGLYCOSIDES

الجتناميسين يعد فعالاً ضد العصيات الهوائية aerobc السلبية العرام التي تتضمن الإشريكية القولونية، والأمعابية *Enterobacter*، والكبسييلة *Klebsiella*، والمتقلبة *Proteus* (السلبية والإيجابية الإندول indole) والزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*. ينبغي في المعالجة التخمينية الأفضل لإنتان الدم septicaemia توليف الجتناميسين مع مضاد حيوي من زمرة البتالاكتام أو مع عامل مضاد للاهوائيات antianaerobic مثل المترونيديازول، أو مع كليهما. يُعدّ الجتناميسين دواء الاختيار لإنتان الدم الوحيم بسلبية العرام وهو فعال بالتوليف من أجل الإنتانات البطنية والحوصية. يُؤلف الجتناميسين مع بنزلي البسلين في التهاب الشغاف بالمعدية والمكورة المعوية enterococcal ومع البسلين المضاد للعنقودية في التهاب الشغاف بالعنقودية، ومع الأميسلين في التهاب الشغاف بالمكورة المعوية enterococcal (يُوقّر التآزر الحقيقي إذ إنّ المكورة المعوية غير مقاومة للجتناميسين كثيراً).

الجرعة Dose تبلغ 3 - 5 ملي غرام/كيلو غرام من وزن الجسم كل يوم (الجرعة الأكبر لمعظم العدوى الوحيمة) إما كجرعة مفردة أو على ثلاث جرعات مقسمة بالتساوي. أما الحكمه في إعطاء الجرعة المردة فتمكن في إنجار تراكيي بلازمة دروية peak عالية (10 - 14 ملي غرام/لتر، والتي ترتبط مع النجاعة العلاجية) ووقت أكبر عند التراكيي الغورية trough الأحفض (16 ساعة عند تراكيي > 1 ملي غرام/لتر، مما يتصاحب مع إنقاص إحتطار السمية). قلّما ينبغي أن تتعدى المعالجة 7 أيام. يُزيل مرضى التليف الكيسي الجتناميسين سريعاً ويتطبون جرعات أكبر. يعطي الجتناميسين المطبّق على العين

تراكيي قريية corneal وحلطية مائية فعالة.

التوبراميسين Tobramycin يشبه الجتناميسين؛ وهو أكثر فعالية ضد معظم دراري الرائفة الزنجارية وقد يكون أقل سمية كلوية. كثيراً ما يُعطى عن طريق رذاذة nebulizer لمعالجة سؤرات exacerbations التليف الكيسي العدواني المُتسبب بالزوائف أو الأمعابات.

الأميكاسين Amikacin يعد ذا قيمة رئيسية لأنه أكثر مقاومة للإنتيماتات الجرثومية التي تزيل فعالية الأمينوغليكوزيدات مقارنةً مع الجتناميسين. ولما كان أكثر تكلفةً فإنه يُدخّر لمعالجة عدوى الكائنات الحية المقاومة للجتناميسين. ينبغي حفظ التراكيي الذروية البلازمة بين 30 - 20 ملي غرام/لتر والتراكيي الغورية trough دون 10 ملي غرام/لتر.

النيثيلميسين Netilmicin وهو أمينوغليكوزيد جرثي التحليق يُعدّ فعالاً ضد بعض الذراري الجرثومية المقاومة للجتناميسين والتوبراميسين؛ وتوحي البية أنه قد يكون أقل سمية أذنية وكلوية.

النيوميسين Neomycin يستعمل موضعياً على نحو رئيسي لمعالجة عدوى الجلد والعين والأذن ويستخدمه بعضهم لإنقاص الحمولة (العبء) الجرثومية bacterial load في القولون في مستحضر للجراحة المعوية، أو فنل الكبد. قد يحدث امتصاص كافٍ عبر الاستخدام الفموي والموضعي ليسبب تضرر العصب القحفي الثامن، ولاسيما بوجود الخلل الكلوي.

الفراميسيتين Framycetin يشابه مع النيوميسين في الاستخدام والسمية.

الستربتوميسين Streptomycin تطلّ كخط الخيار الأول للسسل، ويمكن استعماله لقتل الذراري المقاومة من الكائن الحي organism.

السبيكتينوميسين Spectinomycin يُعدّ فعالاً ضد الكائنات الحية السلبية العرام ولكن يتمحور استخدامه السريري في داء السيلان gonorrhea عند المرضى المتأرجين من البسلين، أو لعدوى المكورات البية gonococci المقاومة لأدوية البتالاكتام

الباكسة) (راجع أدناه من أجل الاستخدام في العدّ أي حب الشباب (acne). ومن شائع استعمالها الأخرى كحط ثا لمعالجة العدوى الصغرى للحد والسُح الرخوة ولاسيما عند المرضى المتأرجحين من مركبات البيت لاكتام؛ وإن ما يدعو للدهشة أن كثيراً من ذراري MRSA لا تزال الآن حساسة التتراسيكلينات في المملكة المتحدة.

وهناك الاستخدام غير المتوقع للتتراسيكلين في معالجة نقص صوديوم الدم المزمن بسبب متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) عندما يفشل حصر restriction الماء. يسبب الدريميكولوسيكلين demeclo-ycline حالة من عدم الاستجابة للهرمون المضاد للإدرار ADH، ربما بتثبيط تكوين وتنشيط فعل الأدينورين الأحادي الفوسفات الحلقي cyclic Amp في الأنوب الكلوي. وهو فعال وملائم للاستعمال في SIADH لأن هذا الفعل يعتمد على الجرعة وقابل للعكس reversible.

التفاعلات الضائرة Adverse reaction. تشيع حرقة الفؤاد heartburn، والغثيان والقيء نتيجة تهيج المعدة، وإن محاولات إقراض ذلك باللبن milk أو مصادات الحموضة antacids تُحلّ بامتصاص التتراسيكلينات (راجع أدناه). تحدث قلقلة حركات المعى، بسبب تبديل التبيت المعوي، وكثيراً ما يتطور هذا إلى الإسهال والعدوى الانتهازية (التهاب القولون بسبب المضاد الحيوي أو التهاب القولون الغشائي الكاذب) التي قد تكون إضافية أو غير متوقعة. إن اضطرابات السطوح الظهارية، ربما تنجم جزئياً عن عوز معقد الفيتامين B وتنجم جزئياً بسبب العدوى الانتهازية الخفيفة بالخمائر yeasts، وفطريات العفن moulds، وتؤدي إلى ألم العم والحلق، واللسان الأسود المُشعر، وعسر اللع dysphagia والألم المحيط بالشرج perianal soreness. قد نقي مستحضرات الفيتامين B من أعراض السبيل الهضمي أو توقها.

تؤخذ التتراسيكلينات انتقائياً في الأسنان والعظام النامية للجنين والأطفال، بسبب خصائصها الحالبة لفسفات

يوشي نمو الثابت للمكورات البنية gonococci المقاومة، ولاسيما الدراري المنتجة للتالاكتاماز بأن السبكتينوميسين سيستمر بدور هام في هذا المرض، رغم التبليغ عن مقاومة له.

التتراسيكلينات Tetracyclines

للتتراسيكلينات مجال عريض من الفعالية المبيدة للجراثيم وتعدّ الفروق بين الأدوية الافردية صغيرة عموماً.

طرز الفعل Mode of action. تتداخل التتراسيكلينات مع تخليق البروتين بارتباطها مع ريباسات ribosomes الجراثيم ويرجع سبب فعلها الانتقائي إلى قبطلها uptake الأكثر بواسطة الجرثوم مقارنة مع الخلايا البشرية. تعد التتراسيكلينات كايمة للجراثيم bacteriostatic.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تمتص معظم التتراسيكلينات جزئياً فقط، من السبيل الهضمي، ويبقى ما يكفي من الأمعاء لتعديل التبيت المعوي flora وإحداث الإسهال. تتوزع التتراسيكلينات خلال الجسم وتغير المشيمة placenta. تُطرح التتراسيكلينات على نحو رئيسي في البول دون تبدل وينبغي تجنبها عندما تكون وظيفة الكلية عتلة على نحو وحي. يُزال الدركيسيكلين doxycycline والميوسيكليين minocycline استثنائياً بطرق غير كلوية تُفضل للمرضى ذوي الوظيفة الكلوية المحتلة.

الاستعمالات Uses. إن التتراسيكلينات فعالة تقريباً ضد جميع الجراثيم الممرضة الإيجابية الغرام والسلبية الغرام، ولكن زيادة المقاومة الجرثومية وانخفاض الفعالية المتأصلة تحد من استخدامها السريري. وتبقى أدوية الخيار الأول لعدوى المدثرات chlamydiae، والداء البغائي psittacosis، والتراخوما (الحثر) trachoma، وداء التهاب الحوضي pelvic، والورم الحبيبي اللمفي المنقول جنسياً venereum mycoplasma (الرئوية)، والمفطورة (rickettsiae) (حمى كيو Qfever)، والتيفوس (typhus)، والضممة الكوليرية Vibrio cholerae (الكوليرا) والبرلرية borreliae (داء لايم Lyme disease)، والحمى

التتراسيكلينات إفرادياً

INDIVIDUAL TETRACYCLINES

التتراسيكلين Tetracycline يمكن أن يعد بأنه مثلاً لمعظم التتراسيكلينات. تتطلب الجرعات الوريدية أن تكون أقل من نصف الجرعة الفموية كي تكون فعالة على نحو مشابه، بسبب الامتصاص المنقوص من المعى. يُزال التتراسيكلين بواسطة الكلية وفي الصفراء (العمر النصفى 6 ساعات). تبلغ الجرعة حوالي 250 - 500 ملي غرام كل 6 ساعات بالعم.

الدوكسيسيسكلين Doxycycline يُمتص جيداً من المعى، حتى بعد الطعام. يُطرح في الصفراء، إلى الرزاز حيث يعاد الدخول بالانتشار عبر حدار الأمعاء الدقيقة، ولمدى مُعَيَّن في البول (العمر النصفى 16 ساعة). تُعَوَّض هذه الآليات غير الكلوية على نحو فعال عندما تكون الوظيفة الكلوية مختلة فلا تتطلب إنفاصاً للجرعة؛ يُعطى 200 ملي غرام في اليوم الأول، ثم 100 ملي غرام/يوم.

المينوسيسكلين Minocycline يختلف عن بقية التتراسيكلينات في طيفه المضاد للجراثيم الذي يتضمن التهاب السحايا باليسرية *Neisseria meningitidis* ويستخدم للوقاية من المكورات السحائية meningococcal. يمتص جيداً من المعى، حتى بعد الوجبة الغذائية، ويستقلب جزئياً في الكبد وي طرح جزئياً في الصفراء والبول (العمر النصفى 15 ساعة). لا يُعدّ انقاص الجرعة ضرورياً عندما تكون الوظيفة الكلوية مختلة؛ يعطى 200 ملي غرام بدئياً تعقبها جرعة 100 ملي غرام كل 12 ساعة. قد يسبب المينوسيسكلين من دون التتراسيكلينات الأخرى اضطراباً دهليزياً vestibular قابلاً للعكس مع دوخة، وطنين واحتلال التوازن، ولاسيما عند النساء.

التتراسيكلينات الأخرى تتضمن الديميكلوسيسكلين demeclocycline (راجع أعلاه)، والليميسيسكلين lymecycline والأوكسي تتراسيكلين oxytetracycline.

المكروليدات Macrolides

الإريثروميسين Erythromycin

يرتبط الإريثروميسين (العمر النصفى 2 - 4 ساعات)

الكالسيوم. ويُسبب هذا نقص تنسج hypoplasia ميناء السن مع توهُد pitting وسوء تشكّل القرنة (تنوعات فوق تاج الضرس) cusp، وتصبُّغ أصفر أو بني، وتزيد قابلية التسوس caries. يمكن للمقررات العلاجية حتى القصيرة منها أن تكون ضائرة بعد الأسبوع الرابع عشر من الحمل وأثناء الأشهر القليلة الأولى من الحياة. تتطلب الوقاية من التصبغ الدائم للأسنان الأمامية بحسب التتراسيكلينات بدءاً من الشهرين الأخيرين من الحمل وحتى 4 سنوات، ولثمانية سنوات من العمر بالنسبة للأسنان الأخرى (أو 12 عاماً عندما تكون الرحي/الأحراس الثالثة third molars غير موجودة). يمكن للمعالجة المطوّلة بالتتراسيكلين أيضاً أن تصبغ أظفار الأصابع عند جميع الأعمار.

أما التأثيرات على العظام بعد تكوّنها في الجنين فهي أقل أهمية سريرية لأنه ليس للتصبغ سيئة تزويقية cosmetic ولا يعدّ التعرض القليل للتتراسيكلين ميّالاً على نحو مهم لتأجيل النمو.

لما كانت التتراسيكلينات تعمل بتثبيط تخليق البروتينات الجرثومية، فإن التأثير نفسه الحادث عند الإنسان يسبب ارتفاع يوريا urea الدم (التأثير المضاد للإبتداء antianabolic). يمكن أن يكون زيادة حمل load البتروجين هاماً سريرياً بوجود الفشل الكلوي وعند المسنين.

تعرض التتراسيكلينات التحسس الضوئي photosensitivity وغيره من الأطفاح rashes. قد يحدث ضرر للكبد أو للبنكرياس، ولاسيما عند الحوامل وفي المرض الكلوي، عند إعطاء الأدوية في الوريد. قلما تسبب التتراسيكلينات ارتفاع الضغط الحميد داخل القحف benign intracranial hypertension، والدوخة وغيرها من التفاعلات العصبية.

التأثيرات Interactions تُنقص منتجات الألبان الامتصاص لدرجة كبيرة ولكن مصادات الحموضة antacids ومستحضرات الحديد iron تفعل ذلك أكثر بكثير، بواسطة خَبَب chelation الكالسيوم والألمنيوم والحديد.

الفياقة. تقوم استرات الإثيل سوكسينات ethylsuccinate والستيبرات stearate للإريثروميسين بإنتاج تراكيز بلازمية أخفض من الدواء الفعال مقارنةً مع الجرعة نفسها من الإستولات estolate.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. يُعد الإريثروميسين غير سام بوضوح، ولكن يمكن للإستولات estolate أن تسبب التهاب كبد ركودي cholestatic hepatitis مع ألم بطن وحمى قد يلتبسَان confused مع التهاب الكبد الفيروسي، والتهاب المرارة الحاد acute cholecystitis أو التهاب البنكرياس الحاد. وقد يكون هذا أرحباً، ويكون الشفاء اعتيادياً ولكن ينبغي عدم إعطاء الإستولات estolate في الإصابات الكبدية. تُعد الأرحيات الأخرى نادرة. وتحدث اضطرابات معدية معوية على نحو متواتر (حتى 28%)، ولا سيما الإسهال والغثيان ولكن العدوى الانتهازية أقل إشكالاً مع طيفه المضاد للجراثيم الأضيق من التراسيكدين.

التأثرات Interactions. إن الإريثروميسين وباقى الماكروليدات مثبطات للإنزيمات وتتداخل مع إزالة فعالية بعض الأدوية استقلابياً، مثل الوارفارين، والكاربامازيبين carbamazepine، والثيوفيللين، والديروبيراميد disopyr-mide، مما يريد تأثيراتها. قد يؤدي إنقاص إزالة فعالية الثيوفينادين terfenadine إلى اضطرابات وخيمة في نظم القلب، ويؤدي إنقاص فعالية قلوبات alkaloids الإرعوت إلى التسمم بالإرعوت ergotism.

الكلازيتروميسين Clarithromycin يعمل مثل الإريثروميسين وله طيف مشابه من الفعالية المضادة للجراثيم، أي صد الكائنات الحية الإيجابية الغرام على نحو رئيسي مع أنه أكثر فعالية ونفعاً ضد المستدمية النزلية Haemophilus influenzae. تبغ الجرعة مستخدمة 250 ملي غرام كل 12 ساعة أو ضعف هذا للعدوى الوحيدة. يُمتص سريعاً وعلى نحو كامل من السبيل المعدي المعوي، وتُزال فعالية 60% من الجرعة بالاستقلاب القابل لتثبيغ (لاحظ أن العمر الصفي يرداد مع الجرعة: 3 ساعات بعد 250 ملي غرام، و9 ساعات

بالرياسات/الريوزومات ribosomes الجرثومية فيتداخل مع تخليق البروتين؛ وهو كابع للجراثيم bacteriostatic ويُسي قتلًا للجراثيم معتمداً على الزمن. ويعد فعالاً ضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام لأنها تُركم الدواء على نحو أكثر كفاءة من الكائنات الحية السلبية الغرام، ويُعد صيحه المضاد للجراثيم مشابهاً للبيسين ولكنه غير متطابق.

يكون الامتصاص بعد الإعطاء الفموي أفضل مع إستولات الإريثروميسين erythromycin estolate حتى بوجود الطعام في المعدة. وتطلق حَلْمَة الإستولات في الجسم الإريثروميسين الفعال الذي يتشتر سريعاً في معظم النسيج؛ يعتمد العمر الصفي على الجرعة ويُزال في الصفراء والبراز بصفة حصرية تقريباً.

الاستعمالات Uses. يُعد الإريثروميسين دواء الاختيار لما يلي:

- **المنغورة الرئوية mycoplasma pneumonia** عند الأطفال، رغم تفضيل التراسيكلين عنه عند البالغين.
- **أنواع الفيلقية Legionella** (التي تتضمن داء الفياقة Legionnaires' disease)، مع الريفاميسين أو بديونه.
- **الحنّاق Diphtheria** (بما في ذلك الحملة carriers)، والشاهوق (السعال الديكي) pertussis ولبعض عدوى انتدثرة chlamydial.

يعد الإريثروميسين فعالاً في التهاب المعدة والأمعاء gastroenteritis المتسبب بالعطيفة الصائمية Campylobacter jejuni إذ يطرح الكائن الحي من البراز، مع أنه لا يُقص أمد الأعراض ما لم يُعط باكراً جداً في مساق العلة.

ويعد الإريثروميسين الخيار البديل الفعال للمرضى المتأرجين (المنحسين) من أنيسلين المنعدين بالعقودية الشبيهة، والعقدية المبيضة والعقدية الرئوية واللولبية الشاحبة Treponema pallidum.

الثَّد (حب الشباب) acne راجع الفصل 13.

الجرعة Dose تبلغ حوالي 250 ملي غرام كل 6 ساعات أو ضعف هذا في العدوى الوحيدة وأربعة أصعاف لداء

بما فيها العظم. يُستَقَلَّب الدواء في الكبد ويحدث الدوران المعوي الكبدي بتركيز صمراوية bile أكبر بحوالي 2 - 5 مرات من تراكيزه في البلازما (العمر النصفى 3 ساعات). يحدث إطرارح هام لمستقبلاته عن طريق المعى gut.

يُستعمل الكلبيداميسين لعداوى العظم والمفاصل بالعنقودية، والعداوى السنية dental والإثنان الوحيم داخل البطن (في الحالة المتأخرة، وعادةً ما يُؤَلَّف مع عامل فعال ضد المُسْرِضات السلية الغرام كالمحتاميسين). ويعد أيضاً الخيار الثاني من التوليف من أجل بعض عداوى المقوسة *Tuxoplasma*. تستعمل مستحضراته الموضعية لمعالجة العُد (حب الشباب) الوحيم وعدوى السبيل التناسلي غير المنقول جنسياً عند النساء. وهو المضاد الحيوي المختار لالتهاب المُفَافَة الناخِر necrotising fasciitis بالعقدية وعداوى العقدية المقيحة الغزوية invasive الخطيرة الأخرى، على الرغم من أن للقطع الجراحي surgical resection للانسج المصاب دوراً أولياً.

يُعد التهاب القولون الغشائي الكادب (انظر الجدول 1.11) pseudomembranous colitis) المتصاحب مع المصاد الحيوي هو الأثر الضائر الأخطر عادةً بسبب عدوى الأمعاء الانتهازية بالمطثية العسيرة *Clostridium difficile* النسي تُنتج ديفاناً معوياً enterotoxin؛ ينبغي إيقاف الكلبيداميسين عند حدوث أي إسهال.

مثبطات أخرى لتخليق البروتين

Other inhibitors of protein synthesis

الكلورامفينيكول Chloramphenicol

للكلورامفينيكول طعم، واسع من الفعالية وهو كاج للحراثيم bacteriostatic بالدرجة الأولى، ولكن قد يكون مبيداً للحراثيم bactericidal ضد المستعمية النزلية *Neisseria meningitidis* والعقدية الرئوية.

الحرائك الدوائية. يتوافر الكلورامفينيكول للاستعمال بالفم كأساس base في محافظ capsules لإنقاص مذاقه المرّ

بعد 1200 ملي غرام) ويُزال الباقي في البول. يستخدم الكلاريثروميسين لعداوى السبيل التنفسي النسي تتضمن التهابات الرئة اللاغذجية atypical وعداوى انسج الرخوة. يتركز داخل الخلايا منجزاً تراكم تسمح بالمعالجة الفعالة بالتوليف من أجل عداوى المتفطرات mycobacterial مثل المتفطرة الطيرية الجرثانية *Mycobacterium avium - intracellular* عند المصابين بالإيدز ومع البيريميثامين pyrimine-haminc لبعض عداوى المقوسة *Toxoplasma*. يسبب آثاراً جانبية أقل من الإريثروميسين على السبيل المعدي المعوي (7%). التأثيرات: راجع الإريثروميسين.

الآزيتروميسين Azithromycin يعد فعالاً ومفيداً ضد عدد من الكائنات الحية السلية الغرام الهامة النسي تتضمن المستدمية النزلية والنيسرية البنية *Neisseria gonorrhoeae* وضد التندثرات *Chlamydiae*، ولكنه أقل فعالية من الإريثروميسين ضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام.

يُنجز الأزيتروميسين تراكيز عالية في انسج نسبة لتراكيزه في البلازما. يبقى بدون استقلال بدرجة واسعة ويطرح في الصفراء والبراز (العمر النصفى 50 ساعة). يستخدم الأزيتروميسين لمعالجة عداوى السبيل التنفسي وانسج الرخوة، والأمراض المنقولة جنسياً، ولاسيما عداوى التندثرة التناسلية genital. تعد تأثيراته المعدية المعوية (9%) أقل من الإريثروميسين ولكن يحدث الإسهال والغثيان وألم البطن. ينبغي تجنب استخدامه عند مرضى الكبد بالنظر إلى إطرارحه الكبدي الكبير. التأثيرات Interactions. راجع الإريثروميسين.

الكلبينداميسين Clindamicin يعد بنويماً لينكوزاميداً lincosamide أكثر من كونه ماكروليداً، ويرتبط بالريبوزومات الحرثومية ليشط تخيخ البروتين. يشبه طيفه المضاد للحراثيم الإريثروميسين (الذي توجد معه مقاومة متصالبة جرثية) والبنزيل البنسلين (ولكن يتضمن العقوديات المقاومة للبنسلين)؛ وله خاصية إضافية مفيدة من النجاعة ضد اللاهوائيات anarobes مثل الجرثائم الهشة *Bacteroides fragilis* المكتنفة في الأنواع الموجودة في المعى. يختص الكلبيداميسين جيداً من المعى ويتوزع في معظم أنسجة الجسم

1. تثبيط قابل للعكس ومعتمد على الجرعة لتكوين الكرية الحمراء والصفائح الدموية البيضاء يحدث أحياناً في المعالجة (التفاعل الدوائي الضائر نمط A).

2. فقر دم لا تسجي aplastic anaemia غير متعلق بالجرعة وعادة ما يكون قاتلاً، وهو استعداد ذاتي idiosyncratic (ربما مُعَيَّن وراثياً)، ويميل للنشوء في خلال أسابيع أو حتى بعد المعالجة المطولة لأكثر من ذلك، وكثيراً ما يحدث مع إعادة التعرض للدواء (الفاعل الضائر "نمط B") (ولذا يُجْتَبِإعادة المقررات العلاجية)؛ وقلماً يحدث هذا مع القطرات العينية.

يمكن التحرّي عن تثبيط النقي في أي مرحلة باكراً أو قابلة للشفاء recoverable بالضبط المتكرّر لتعداد الدم الكامل.

تحدث مُتلازمة الطفل الرمادي "grey baby" syndrome عند الولدان كوهط collapse دوراني يتطور فيه لون الجلد إلى الأزرق الرمادي cyanotic grey. يحدث بالتركيز البلازمي المرتفع للكلورامفينيكول بسبب فشل الكبد في الاقتران مع الدواء وفشل الكلية في إطراره.

فوسيدات الصوديوم Sodium fusidate

إن فوسيدات الصوديوم هي مضاد مكروب ستيريدي ينحصر استخدامه تقريباً ضد العقنوديات المنتجة للبيتا لاكتاماز؛ وله فعالية مفيدة قليلاً ضد الجراثيم السلية الغرام. ينبغي توليف الدواء مع دواء آخر مضاد للعنقودية مثل الفلوكسلوكساسيلين flucloxacillin لأن العقنوديات سرعان ما تصبح مقاومة بطريق الطفرة mutation الوراثية genetic الوحيدة الخطوة. تُمتص فوسيدات الصوديوم سريعاً من المعى وتتوزع على نطاق واسع في نسيج الجسم بما فيها العظم. تُستقلّب ويطرح القليل جداً منها في البول بدون تبدّل؛ وبلغ العمر النصفى 5 ساعات.

الاستعمالات Uses. تعد فوسيدات الصوديوم دواءً قيماً لمعالجة عدوى العقنودية الوحيدة، التي تتضمن التهاب العظم والنقي osteomyelitis وتتوافر كمستحضرات وريدية وفموية. وتستعمل فوسيدات الصوديوم موضعياً في مرهم أو

وللاستخدام في الوريد i.v. أو بالعضل i.m. بشكل إستراتسوكسيات succinate ester الذواب. تتحلله سوكسينات الكلورامفينيكول إلى الكلورامفينيكول الفعال، وثمة تباين إفرادي كبير في القدرة على إنجاز هذا التفاعل. تُزال فعالية الكلورامفينيكول بالاقتران مع حمض الغلوكورونيك في الكبد (العمر النصفى 5 ساعات عند البالغين). تكون عملية الاقتران الغلوكورونيسي glucuronidation بطيئة عند الوليد neonate، وتتفاوت التراكيز البلازمية كثيراً ولاسيّما عند الولدان الحدج premature neonates (راجع أدناه)، ولذا يُعدّ رصد التركيز البلازمي ضرورياً عند استعماله للوليد والرضيع في الشهر الأول infant، وعند البالغ المصاب بالعدوى الوحيدة. يُنقذ الكلورامفينيكول جيداً في جميع النسج، بما فيها السائل النخاعي CSF والدماغ، حتى بغياب التهاب السحايا.

الاستعمالات Uses. يتأثر قرار استخدام الكلورامفينيكول لعدوى المجموعية بتأثيراته السامة الخطيرة والنادرة (راجع أدناه). لقد جرى استباق دوره في التهاب السحايا وخراج الدماغ brain abscess على نحو كبير بواسطة السيفالوسبورينات الواسعة الطيف مثل السيفوتاكسيم cefotaxime والسيفترياكسون ceftriaxone، ولكنه الخط الثاني كعامل لهذه الإستطبانات، وكذلك لالتهاب الفلحة (لسان المرمار) المستدمي haemophilus epiglottitis عند الأطفال. يمكن استعمال الكلورامفينيكول لعدوى السالمونيّة (حمى التيفويد، وإنتان الدم بالسالمونيّة) ولكن السيروفلوكلوكساسين ciprofloxacin يُفضّل عنه الآن. يُعدّ التطبيق الموضعي فعالاً لالتهاب الملتحمة conjunctivitis الجرثومي.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن انزعاجاً متدياً معوياً يميل لأن يكون خفيفاً. يحدث التهاب العصب البصري والحيطي مع الاستعمال المطوّل (الذي ينبغي تجنبه) ولكنه ليس بالشائع. إنّ الاستعمال المجموعي للكلورامفينيكول محكوم بحقيقته أنه يمكن أن يسبب ضرراً خطيراً لنقي العظم وندراً (بين 1/18000 - 1/100000 من المقررات العلاجية). وثمة مخاطر لذلك هما:

هذان الدواءان غير فعالين ضد معظم الجراثيم سلبية الغرام. كينوبريستين - دالفوبريستين **Quinupristin - alfopristin** يعد دواءً توليفاً لاثنين من جزيئات الستربتوغرامينات streptogramins: يرتبط مكون الدالفوبريستين أولاً مع الريبوزوم الجرثومي 50S، مما يحرض تبدل التهافو conformation الذي يسمح بارتباط إضافي للكينوبريستين. يؤدي التوليف إلى تثبيط التصاق أمينو أسيل الرنا النقل elongation aminocayl-tRNA وإلى تثبيط خطوة تطويل elongation بتبديل الناقله peptidyl transferase في تخليق البروتين مما يُنتج إطلاق سلاسل عديد الببتيد من الريبوزوم قبل الأوان. يعد التأثير الجمعي summative هذا مبيداً للجراثيم. والمقاومة نادرة حالياً، ولكن تُبلغ عن توعية من الآليات المحتملة التي تتضمن مثيلة methylation جزيء الرنا 23S RNA (مكتشفة أيضاً في مقاومة الاريتروميسين). والحلمهة الإنزيمية وكذلك الفسفرة phosphorylation وآلية مضخات التدفق efflux pumps. تُعدّ معظم ذراري المكوّرات المعوية البرازية *Enterococcus faecalis* مقاومة طبيعياً، ولكن ذراري المكوّرات المعوية الصعبة *E. faecium* حساسة. لدى معظم الجراثيم السلبية الغرام أغشية غير نفوذة impereable ولذا فهي مقاومة، ولكن الممرضات التنفسية وهي الفيلقية الرئوية *Legionella pneumophila* والمفتورة الرئوية، حساسة. يبلغ العمر النصفي حوالي 1.5 ساعة. يتوافر الكينوبريستين الدالفوبريستين للإعطاء بالحقن الوريدي فقط؛ وتبلغ الجرعة الاعتيادية حوالي 7.5 ملي غرام/كيلو غرام 8 x ساعات. هذا الدواء مرخص في المملكة المتحدة لعداوى المكوّرات المعوية العسيرة *Enterococcus faecium* وعدوى الجلد والنسيج الرخو، وفي التهاب الرئة المكتسب. بالمستشفى. كثيراً ما يسبب الحقن في الأوردة المحيطية التهاباً وريدياً phlebitis، لذا يتطلب إعطاء مركزياً central line. يُلاحظ ألم المفاصل arthralgia وألم العضلات myalgia عند حوالي 10% من المرضى،

هلامه gel لعدوى الجلد بالعنقودية وعلى شكل كرم يُطبق للقضاء على حالة حامل العنقودية بالأنف nasal. ويستعمل مستحضر هلامي آخر تطبيقاً موضعياً على العين: يحتوي هذا المستحضر تركيزاً مرتفعاً من حمض الفوسيديك fusidic acid بحيث يمتلك فعالية مفيدة ضد معظم الجراثيم التي تسبب التهاب الملتحمة، وليس العنقودية فقط.

الآثار الضائرة Advers effects. هذا الدواء مُتحمّل جداً، ولكن الإنزعاج المعدي المعوي الخفيف متكرر. قد ينشأ اليرقان jaundice، ولاسيما بالجرعات الكبيرة المُعطاة وريدياً، ويبغي رصد وظيفة الكبد.

المقاومة تجاه مضادات المكروبات:

كينوبريستين - دالفوبريستين واللينيزوليد

Resistance to antimicrobials:

quinupristin – dalfopristin and linezolid

طوّرت هذه المضادات الحيوية الجديدة استجابةً لظهور الممرضات الإيجابية الغرام Gram-positive المتعددة المقاومة أثناء التسعينيات. لكلٍ منها فعالية مفيدة ضد MRSA (التي تتضمن الذراري المتوسطة المقاومة للفانكوميسين)، والمكوّرات المعوية المقاومة للفانكوميسين والعقدية الرئوية المقاومة للبلسلين. تُدخّر حالياً لمعالجة العداوى الحادثة بمثل هذه الجراثيم وللمرضى المتأرجحين للمضادات الحيوية الأحدث. ثمة قرارات صعبة تواجه بكيفية استعمال مثل هذه العوامل المضادة لمكروب جديدة والمكلفة.

"لا ينبغي استعمال أي مضاد حيوي على نحو طائش، ويبدو كذلك أن الصعوبة تكمن في الإنتقاء من أجل المقاومة في المختبر in vitro. ومن جهة ثانية فإنه موقف "إذ ينبغي وضع جميع اختطارات المضادات الحيوية في درج مقفل" فهذا تقييد للابتكار في حين تنكر المعالجات المفضة للحياة... تُعدّ المهادلات حول استعمال العوامل الجديدة المضادة للجراثيم الإيجابية الغرام مكثفة بالتأكيد... ومن الحيوي أن تجري على أسس من العلم لا على قيود العمل ورد العمل Knee - jerk restrictions أو الحماسة المفرطة للتسويق".⁴

مماثل للمعالجة بالبنسلين والماكروليد؛ وقد يحدث تثبيط النقي ولاسيما حين يوجد مرض كلوي مسبقاً، وينبغي إجراء تعدادات كاملة للدم أسبوعياً للمرضى الذين يستعملون اللينيزوليد لمدة أطول من أسبوعين. قد تحدث تقوية للفعالية الضاغطة pressor لمثبطات أكسيداز أحادي الأمين monoamine oxidase inhibitors.

تثبيط تخليق الحمض النووي

Inhibition of nucleic acid synthesis

السلفوناميدات وتوليفاتها

Sulphonamides and sulphonamide combinations

السلفوناميدات هي إحدى عوامل المعالجة الدوائية الناجحة، ولها مكانتها الآن في الطب بالتوليف على نحو رئيسي مع التريميثوبريم trimethoprim. ويقتصر استعمالها عموماً في استطببات نوعية حين يكون للعوامل العلاجية الأخرى نجاعة قليلة، بسبب الاختطارات في التفاعلات الدوائية الضائرة الناجمة عن استعمال السلفوناميدات. وقد جرى سحب الكثير من مركبات السلفوناميدات من السوق. تُعبر أسماءها الإفرادية في المملكة المتحدة بالبداية "سلفا - sulfa".

يُحوّل إنزيمات سنثار حمض ثنائي هيدروفوليك dihydrofolic acid (DHF) synthase (راجع أدناه) حمض بارا أمينو بنزويك PABA (aminobenzoic acid) إلى DHF الذي يتحول فيما بعد إلى حمض رباعي هيدروفوليك tetrahydric folic acid (THF)، البورينات purines والدنا DNA. تشابه السلفوناميدات ببويًا مع PABA، وتتنافس معه بنجاح على سنثار DHF مما يُخل في النهاية بتكوين الدنا DNA. لا تستخدم معظم الجراثيم الفولات المُنتَجة، في حين يحصل البشر على DHF من الفولات الغذائية التي تحمي خلاياهم من التأثير الاستقلابي للسلفوناميدات. يعمل التريميثوبريم على خطوة لاحقة بتثبيط المختزلة DHF

اللينيزوليد Linezolid وهو أوكسازولينيديون oxazolidinone تخليقي، أول أفراد عوازل الصنف الجديد الإجمالي الأول المضاد للجراثيم المُطلق في السوق مدة 20 عاماً. له طرز فعل فريد، بالارتباط بالوحدة subunit الريبوزومية 50S وتثبيط تكوين المعقد الابتدائي بين الرنا النقال - transfer RNA، والرنا المرسل messenger RNA والوحدات الريبوزومية في المرحلة الأولى من تخليق البروتين. وهو كايح للجراثيم bacteriostatic ضد معظم الجراثيم الإيجابية الغرام، التي تتضمن العقنوديات، والعقديات والمكورات المعوية المقاومة للعوامل الأخرى المضادة للمكروب، ولكنه ميّد للجراثيم ضد المكورات الرئوية.

جرى التبليغ عن المقاومة إلى حد بعيد فقط مع بعض المكورات العقنودية المعزولة من المرضى المقوصي المناعة المعالجين بالليزيوليد لفترات طويلة. وقد تبين أن هذه الجراثيم المعزولة تمتلك مورثات الرنا الريبوزومية ribosomal RNA المُعدّلة. ولم تلاحظ المقاومة المتصالبة مع المضادات الحيوية الأخرى حتى الآن. تُعدّ معظم الجراثيم السلبية الغرام مقاومة بمقتضى امتلاكها لمضخات التدفق الغشائية، ولكن الكثير من اللاهوائيات anaerobes المُجربة حساسة.

ينطرح هذا المضاد الحيوي عبر الطريقتين الكلوي والكبدية (العمر الصفي 6 ساعات) ويطرح 30 - 55% في البول كدواء فعال. تتوافر المستحضرات الفموية والحقنية، وتتراوح الجرعات من 400 - 600 ملي غرام كل 12 ساعة لكل من الطريقتين؛ يعد الامتصاص سريعاً بعد الإعطاء بالفم، وقلما يتأثر بالطعام، حيث يصل 100%.

يرخص اللينيزوليد في المملكة المتحدة لعداوى الجلد و النسيج الرخوة والسيل التنفسي، وعادةً ما يقتصر على خلعية التكلفة للعداوى التي تحدث بالمرضات المتعددة المقاومة. قد يُثبت المستحضر الفموي فائدة للمعالجة المُتأخّرة للعداوى الوحيدة والمزمنة الحادثة بالجراثيم المقاومة للعوامل الأخرى مثل التهاب العظم والنقي بالعنقودية الذهبية المتعددة المقاومة MRSA osteomyelitis.

تتضمن الآثار الضائرة الغثيان، والقيء والصداع بتواتر

- الوقاية والمعالجة في التهاب الرئة بسبب التكتيسة الرئوية الجرجوية *pneumocystis carinii*، والعدوى المهددة للحياة عند المرضى المنقوصي المناعة.
- الوقاية والمعالجة في داء المقوسات *toxoplasmosis*، ومعالجة داء النوكارديا *nocardiasis*.

السلفاديازين Sulfadiazine (العمر النصفى 10 ساعات)، والسلفاميتوبيرازين sulfametopyrazine (العمر النصفى 38 ساعة) والسلفاديميدين sulfadimidine (السلفاميثازين sulfamethazine) (العمر النصفى 6 ساعات تقريباً، ويعتمد على الجرعة) تتوافر في بعض الدول لعدوى السبيل البولي، والتهاب السحايا بالمكورات السحائية وغيرها من دواعي الاستعمال، ولكنها ليست أدوية الخيار الأول (معدلات المقاومة مرتفعة).

التطبيق الموضعي Topical application

سلفاديازين الفضة silver sulfadiazine يستعمل للوقاية والمعالجة في الحروق المتعدية، وفي قرحات الساق وقرحات الانضخاط (الواقب) pressure sores بسبب الطيف الواسع المضاد للجراثيم (الذي يتضمن الزوائف pseudomonads).

متنوعات/متفرقات Miscellaneous

السلفاسالازين Sulfasalazine (ساليسيلازوسلفايريدين salicylazosulfapyridine) يستعمل في داء المعى الالتهابي؛ يعمل مُكوّن السلفايريدين sulfapyridine كحامل يُطلق حمض 5-أمينوساليسيليك 5-aminosalicylic acid في القولون (راجع كذلك التهاب المفاصل الروماتيزمي).

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن السلفوناميدات الوعكة malaise، والإسهال، والخمود الذهني mental depression ونادراً ما يحدث الزرق cyanosis، الذي يكون سببه وجود الميتيموغلوبين في الدم methaemoglobinaemia. قد يكون جميع ما ذكر عابراً ولا يبرّر إيقاف الدواء. قلماً تحدث بيلة البلورات crystalluria.

التفاعلات الأرجية Allergic reactions تتضمن الطفح، والحصى، والتهاب الكبد، وقلة المحّيات agranulocytosis.

reductase، التي تحول DHF إلى THF. ويعد هذا الدواء مأموناً نسبياً لأن مختزلة DHF الجرثومية أكثر حساسية بكثير للتريميثوبريم مقارنة مع الشكل البشري لهذا الإنزيمات. إن السلفوناميدات والتريميثوبريم كاشحة للجراثيم bacteriostatic.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تُمتصّ سلفوناميدات الاستعمال المجموعي سريعاً من المعى. تُتبدّل الأسيلة acetylation الطريق الاستقلابي الرئيسي للسلفوناميدات وإن سعة الأسيلة مُعَيَّنة وراثياً genetically في شكل ثنائي الدارج bimodal، أي يوجد أشخاص بطيئو الأسيلة slow acetylators ويوجد آخرون سريعون fast acetylators (أنظر علم الأدوية الوراثي Pharmacogenetics) ولكن هذه الفروق ذات أهمية عملية محدودة في المعالجة. تُعدّ الكلية الطريق الرئيسي لاطراح الدواء وناتج أسيلته acetylate.

التصنيف والاستعمالات

CLASSIFICATION AND USES

يمكن تصنيف السلفوناميدات كما يلي:

استعمال مجموعي Systemic use

توليف السلفوناميدات مع التريميثوبريم -Sulphonamide- trimethoprim. كوتريموكسازول co-trimoxazole (سلفاميثوكسازول sulfamethoxazole مع التريميثوبريم trimethoprim)؛ يمكن إنحار الثآزر الأمثل في المختبر in vitro ضد معظم الجراثيم الحساسة بنسبة 1/5 من السلفاميثوكسازول إلى التريميثوبريم، مع أن التراكيز المنحزة في النسج تتباين على نحو لا بأس به. يختص كل من هذين الدوائين جيداً من المعى، وله عمر نصفى حوالي 10 ساعات ويطرح 80% منه بالكلية؛ لذا ينبغي إنقاص جرعة الكوتريموكسازول عندما تكون وظيفة الكلية مختلة.

حلّ استعمال الكوتريموكسازول في البداية على نحو كبير مكان استعمال السلفوناميد منفرداً. ويستعمل التريميثوبريم منفرداً بدوره الآن في حالات كثيرة كان يوصى فيها أصلاً بهذا التوليف، وقد يسبب تفاعلات ضائرة أقل (راجع أدناه). ومهما يكن يُحتَفَظ بالتوليف من أجل ما يلي:

الكينولونات Quinolones

(مشتقات 4 - كينولون quinolones - 4،
المفلوروكينولونات fluoroquinolones)

كان حمض الناليديكسيك nalidixic acid الكينولون الأول المستخدم على نطاق واسع، فعالاً لعدوى السيل البولي لأنه يتركز في البول، ولكنه ذو فعالية بمجموعة ضعيفة. وُجدَ بعد ذلك أن فلورة fluorination بنية الكينولون تعطي مركبات أفعل بحوالي 60 مرة من حمض الناليديكسيك وتقتل بحالاً أوسع من الكائنات الحية. تعمل هذه المركبات على نحو رئيسي بتثبيط جيراز الدنا DNA gyrase الجرثومية (وليس البشرية)، مما يمنع الالتفاف الكبير supercoiling للدنا DNA، وهي العملية الضرورية لانحشار الكروموزومات في الخلية الجرثومية؛ وتعد هذه المركبات مبيدة للجراثيم bactericidal وتبدي قتلًا للجراثيم معتمداً على التركيز. إن الكينولونات عموماً فعالة جداً ضد الكائنات الحية السلبية الغرام التي تتضمن الإيشريكية القولونية، وأنواع السالمونيلا، وأنواع الشيفيلا *Shigella sp.*، وأنواع النيسرية، والنستية النسلية *Haemophilus influenzae* ولها فعالية مفيدة ضد الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* والنيقية المسترسية *Legionella pneumophila*. ولكنها أقل فعالية ضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام (نشأ المقاومة على نحو شائع) وتدل الأمثلة المتوافرة حالياً على أنها غير فعالة ضد اللاهوائيات.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تمتص الكينولونات جيداً من المعى، وتوزع كثيراً في سنج الجسم. ولقد فصلت آليات إزالة الفعالية (الاستقلاب الكبدي، والإطراح الكلوي والصفراوي) لهذه الأدوية إفرادياً فيما بعد. يوجد إطراح ملموس وإعادة إمتصاص عن طريق المعاطية القولونية، وإن المصابين بالفشل الكلوي أو سوء الوظيفة المعوية مثل العلوص (انسداد الأمعاء) ileus، يتعرضون لتراكم الكينولونات.

الاستعمالات Uses تتفاوت بين الأدوية الإفرادية (راجع أدناه).

والفرقية purpura، وفقر الدم اللاتنسجي، والتهاب الأعصاب المحيطية والتهاب الشرايين العقدي المتعدد polyarteritis nodosa. ونادراً، التفاعلات الجلدية الوخيمة التي تتضمن الحماشي العديدة الأشكال الفقاعية erythema multiforme bullosa (متلازمة ستيفن - جونسون Stevens - Johnson syndrome) وتقرُّش الأسحة المتموتة البشري التسمي toxic epidermal necrolysis (متلازمة لايل Lyell's).

قد يحدث انحلال دم عند المصابين بعوز نازعة هيدروجين العلوكور -6- فسفات. وقد يسبب الكوتريموكسازول فقر دم كبير الكريات macrocytic anaemia بالجرعة الكبيرة بسبب التداخل مع تحويل DHF إلى THF. ويتعرض المصابون بالإندر لمعدلات عالية من تفاعلات الأرجية بالمجموعة (الحمي، الطفح) بحاه الكوتريموكسازول المستخدم لمعالجة الالتهاب الرئوي بالمتكيسة الجوزية *pneumocystis carinii* pneumonia. ينبغي عدم استخدام الكوتريموكسازول أثناء الحمل بسبب إمكانية التأثيرات الماسحة teratogenic من تحريض عوز الفولات.

التريميثوبريم Trimethoprim

تبين أن التريميثوبريم (العمر المصفي 10 ساعات) مضاد للمكروبات واسع الطيف عمره بعد استعماله المكثف بالتوليف مع السلفوناميدات. وهو فعال ضد الكثير من الكائنات الحية الهوائية aerobically السلبية الغرام باستثناء المكورات المعوية والزائفة الزنجارية؛ وقد أصبحت طارئة الكائنات الحية المقاومة مشكلة الآن. يمتص هذا الدواء سريعاً وعنى نحو كامل من السيل المعدي المعوي ويُطرح كثيراً في البول دون تبدل. يُعدّ التريميثوبريم فعالاً كعلاج أساسية في معالجة عدوى السيلين البولي والتنفسي بسبب الكائنات الحية الحساسة وللوقاية من عدوى السيل البولي.

الآثار الضائرة Adverse effects هي أقل من آثار الكوتريموكسازول وتتضمن: طفح الجلد، والقهم أي نقص الشهية anorexia، والغثيان، والقيء، وألم البطن والإسهال.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن انزعاجاً معدياً معوياً وتفاعلات أوجية (الطفح، والحكة pruitus، والألم المفصلي arthralgia، والتحسس الضوئي photosensitivity والتأق anaphylaxis). قد تنشأ تأثيرات عصبية مركبة CNS من دوخة dizziness، وصداع وتخليط confusion، وتعد كافية لضرورة تحذير المريض من سباق الدراجة النارية motor vehicle. تحدث الاحتجاجات أثناء المعالجة (تجنبها أو استخدمها بحذر عند وجود قصة مرضية من الصرع epilepsy أو عند استخدامها بالمشاركة مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs التي تقوي هذا التأثير). نشأ اعتلال المفاصل arthropathy القابل للعكس في المفاصل التي تقوم بحمل الجسم weight - bearing joints عند الحيوانات الصغيرة غير الناضجة immature المعرضة للكينولونات. وفي حين لم تؤكد أهمية ذلك عند البشر فإنه ينبغي استخدام الكينولونات فقط للعدوى الوحيدة مع الحذر عند الأطفال والمراهقين. تحدث تمزق rupture الأوتار tendons، وبوضوح في العرقوب (وتر أخيل) Achilles tendon، وأكثر عند المسنين والأشخاص المتأولين للكورتيكوستيرويدات بالمشاركة. تُعد بعض الكينولونات مثبطات فعولة لإنزيمات الكبد وتُحل بتعطيل فعالية استقلاب الأدوية الأخرى التي تتضمن الوارفارين، والثيوفيلين ومركبات السلفونيل يوريا، مما يزيد من تأثيرها. تُحل مضادات الحموضة antacids التي تحتوي المغنسيوم والألنيوم بامتصاص الكينولونات من السبيل المعدي المعوي ربما من خلال تكوين معقد خالب chelate complex؛ تُنقص سلفات الفيروز (الحديدوز) والسكرالات sucralfate من امتصاص الكينولون أيضاً.

تتضمن الأدوية الإفرادية لهذه المجموعة ما يلي:

السيروفلوكساسين Ciprofloxacin (العمر النصفى 3 ساعات) يُعد فعالاً ضد مجال من الجراثيم ولاسيما الكائنات الحية السلية الغرام (راجع أعلاه)؛ له فعالية أقل ضد الجراثيم الإيجابية الغرام مثل العقدية الرئوية والمكورات المعوية البرازية *Enterococcus faecalis*. إن المتدثرة chlamidia والمفطورة mycoplasma حساسة، أما اللاهوائيات anaerobes فهي غير

حساسة. يُوصف السيروفلوكساسين للاستعمال في عدوى السبيل البولي، والسبيل المعدي المعوي والسبيل التنفسي، وعدوى النسيج، وداء السيلان gonorrhoea وإنتان الدم septicaemia الحادث بالكائنات الحية الحساسة. وتُثبت فائدته ولاسيما للمعالجة بالغم للعدوى المزمنة بسليبات العرام كالتهاب العظم والتقي osteomyelitis والتهاب الأوعية الصفراوية المعاد recurrent cholangitis، والسُّرّات الحادة من عدوى الزائفة *Pseudomonas* في التليف الكيسي cystic fibrosis. تبلغ الجرعة 250 - 750 ملي غرام كل 12 ساعة بالعم، و200 - 400 ملي غرام كل 12 ساعة في الوريد، ولكن يمكن تصنيف هذه الجرعات عندما يكون معدل الترشيح الكبيبي > 20 ملي لتر/دقيقة. يُحل السيروفلوكساسين باستقلاب الثيوفيلين والوارفارين، فينبغي رصد كلي منهما بحرص عندما يعطيان بالمشاركة مع السيروفلوكساسين.

الأكروسوكساسين Acrosoxacin (العمر النصفى 7 ساعات) يُعد فعالاً بجرعة فعوية مفردة مقدارها 300 ملي غرام لداء السيلان gonorrhoea؛ وعادة ما يُدخّر للمرضى المتأرجحين من البنسلين أو للكائنات الحية المقاومة للدواء.

السينوكساسين Cinoxacin (العمر النصفى 2 ساعة) يستعمل لمعالجة حالات عدوى السبيل البولي، بشرط أن لا تكون الوظيفة الكلوية مختلة.

النورفلوكساسين Norfloxacin (العمر النصفى 3 ساعات) يستعمل لمعالجة حالات عدوى السبيل البولي الحادة أو المزمّة المعادة recurrent.

الأوفلوكساسين Ofloxacin (العمر النصفى 4 ساعات) له فعالية ضد إيجابية الغرام أكثر قليلاً من السيروفلوكساسين، أما فعاليته ضد سلبية الغرام فأقل. وهو مستطّب لعدوى السبيل البولي والتنفسي وداء السيلان gonorrhoea.

حمض الناليديكسيك Nalidixic acid (العمر النصفى 6 ساعات) يستعمل الآن على نحو رئيسي للوقاية من عدوى السبيل البولي. قد يسبب انحلال الدم عند المصابين بعوز نازعة

أهيدروجين من الغوكور -6 فسفات (G6PD).

الأدوية الأخرى Others. يمتلك الليمفولوكساسين *levofloxacin* (العمر النصف 7 ساعات) فعالية أكبر ضد العقديّة الرئوية مقارنة مع السيروفلووكساسين ويستخدم لعدوى السيل التنفسي والبولي. أما الموكسيفلوكساسين *moxifloxacin* (العمر النصف 12 ساعة) فله فعالية قوية ضد إجمائيات الغرام، وقد ثبتت فائدته في عدوى السيل التنفسي التي تتضمن العدوى المُحدّثة بالممرّصات "اللانمّوجية" والعقدية الرئوية المقاومة للنبسلين.

الأزولات Azoles

تتضمّن هذه المجموعة:

- الميترونيدازول *metronidazole* والتينيدازول *tinidazole* (مضادة للحراثيم ومضادة للأوالي (antiprotozoal) الموصوفة هنا.
- الفلوكونازول *fluconazole*، والإتراكونازول *itraconazole*، والكلوتريمازول *clotrimazole*، والإيكونازول *econazole*، والكيكوتازول *ketoconazole*، والآيزوكونازول *isoconazole* والميكونازول *miconazole* الموصوفة تحت عناوين الأدوية المضادة للفطريات.
- الألبيندازول *albendazole*، والميبيندازول *mebendazole* والثيابيندازول *thiabendazole* الموصوفة مع الأدوية المضادة للديدان *anthelmintic*.

الميترونيدازول Metronidazole

يتحوّل الميترونيدازول في الكائنات الحية المجهرية *microorganisms* اللاهوائية المُجبرّة (أما في الكائنات الحية المجهرية التي يدخلها أيضاً فلا يتحوّل) إلى شكل فعال يورساع بمسرعة النيترو *nitro* يرتبط هذا مع الدنا DNA ويمنع تكوين الحمض النووي؛ أي إنه كابح للحراثيم *bacteriostatic*.

الحرّاثك الدوائية Adverse effects يُمتصّ الميترونيدازول جيداً بعد إعطائه بالفم أو المستقيم ويتوزّع ليُنجز تركيزاً كافياً للقضاء على العدوى في الكبد، وجدار المعى وتُسج

الحوض *pelvic tissues*. يُزال في البول، حرّثاً بدون تدلّ وجزيئاً كمستقلبات. يبلغ العمر النصف 8 ساعات.

الاستعمالات Uses. يُعدّ الميترونيدازول فعالاً ضد مجال عريض من الحراثيم اللاهوائية والأوالي *protozoa* أيضاً. أما دواعي استعماله السريرية فهي:

- معالجة العدوى بالكائنات الحية اللاهوائية، مثل أنواع العصوانية *Bacteroids spp* والمكورات اللاهوائية، وعلى نحو ملحوظ للعدوى بعد الجراحة، وللعدوى داخل البطن وإثتان الدم، وكذلك عدوى الجرح والحوض، والتهاب العظم والنقي *osteomyelitis* وخراجات الدماغ والرئة.
- التهاب القولون العشائي الكاذب المتصاحب مع المضاد الحيوي (الذي يحدث بالمطثية العسيرة *Clostridium difficile*).
- داء المشعرات *Trichomoniasis* في السيل البولي التناسلي عند الجنسين.
- داء الأميبات *Amoebiasis* (التحول الحال للسلج *Entamoeba histolytica*)، الذي يتضمن العدوى المعدية وخارج المعدية.
- داء الجيارديات *Giardiasis* (الجيارديّة اللميلية *Giardia lamblia*).
- التهاب اللثة *gingivitis* التقرحي الحاد والعدوى السنية dental (أنواع المغزلية *Fusobacterium spp* وغيرها من الثبيت اللاهوائي *anaerobic flora*).
- الداء المهبلي اللاهوائي *anaerobic vaginosis* (الغاردنريّة *Gardnerella vaginalis* واللاهوائيات المهلية).

الجرعة Dose. تُعالج العدوى اللاهوائية المؤكّدة بالميترونيدازول بالفم بجرعة 400 ملي غرام كل 8 ساعات؛ والمستقيم بجرعة 1 غرام كل 8 ساعات لمدة 3 أيام تعقبها جرعة 1 غرام كل 12 ساعة؛ أو بالتسريب الوريدي بجرعة 500 ملي غرام كل 8 ساعات. يفيد مستحضر الهلامية *gel* موضعياً لإنقاص الرائحة المتصاحبة مع العدوى اللاهوائية للأورام الكمنية *fungating tumours*.

العنفوديات الأنفية عند حَمَلَة carriers العنفوديات المقاومة مثلاً. يتحلله سريعاً في السج.

المضادات الحيوية عديدة البيبتيد

POLYPEPTIDE ANTIBIOTICS

الكوليسيتين *colistin* يُعدّ فعالاً ضد الكائنات الحية السلبية الغرام ولاسيما الزائفة الزنجارية. وكثيراً ما يستخدم لإزالة تنوّث المعى عند المرضى القليلي الغُدلات neutropenic ويُطَبَّق موضعياً على الجلد، بما فيها عداوى الأذن الخارجية. يستخدم أحياناً استخداماً مجموعياً للعداوى الوحيدة بالمُمرضات السلبية الغرام المتعددة المقاومة كالزوائف *pseudomonads* عندما لا تتوافر العوامل البديلة. تتضمن الآثار الضائرة للإعطاء المجموعي السمية الكلوية، والأعراض العصبية والإحساس العصبي العضلي.

البولي مكسين *polymyxin B* يُعدّ فعالاً أيضاً ضد الكائنات الحية السلبية الغرام، ولاسيما الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*. وأما استخدامه الرئيسي الآن فهو التطبيق الموضعي لعداوى الجلد، والعين والأذن الخارجية. الغراميسيدين *gramicidin* يستعمل في تطبيقات موضعية متنوعة كقطرات عينية وأذنية، وبالتوليف مع النيوميسين *neomycin* والفراميسيتين *framycetin*.

لبليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Alvarez-Elcoro S, Enzler M J 1999 The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. Mayo Clinic Proceedings 74: 613-634
- Chambers H F 1997 Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clinical Microbiology Reviews 10: 781-791
- Diekema D J, Jones R N 2001 Oxazolidinone antibiotics. Lancet 358: 1975-1982
- Fisman D N, Kaye K M 2000 Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. Infectious Disease Clinics of North America 14: 475
- Hancock R E W 1997 Peptide antibiotics. Lancet 349: 418-422
- Holgate S 1988 Penicillin allergy: how to diagnose and when to treat. British Medical Journal 296: 1213
- Johnson A P, Livermore D M 1999

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن الغثيان، والقيء، والإسهال، واللسان الغرائي furred tongue والذائقة (المذاق) المعدنية الكريهة في الفم؛ وأيضاً، الصداع، والدوخة والرنج ataxia. ويحدث الطمخ، والشرى والوذمة الوعائية angioedema. ويحدث اعتلال الأعصاب المحيطية عندما تطول المعالجة، وتحدث التوربات الصرعية الشكل عندما تكون الجرعة كبيرة. إن الجرعات الضخمة من الميترونيدازول مسرطنة عند القوارض وهذا الدواء مُطَمَّر mutagenic عند الجرثائم؛ وقد فشلت الدراسات الطويلة الأمد في اكتشاف التأثيرات المكوّنة للورم oncogenic عند البشر.

يحدث تأثير مشابه لثنائي السلفغرام أي للديسلفرام disulfiram مع الكحول لأن الميترونيدازول يشط نازعة هيدروجين الكحول والألدهيد alcohol and aldehyde dehydrogenase؛ ينبغي تحذير المرضى على نحو ملائم.

التينيدازول Tinidazole يشبه الميترونيدازول ولكن له عمراً نصفياً أطول (13 ساعة). يُطرح على نحو رئيسي في البول بدون تبدّل. أما دواعي استعماله وآثاره الضائرة فتشابه مع الميترونيدازول على نحو رئيسي. قد يكون أمد التأثير الأطول للتينيدازول ميرة، مثلاً في داء الجيارديا giardiasis، وداء المشعرات trichomoniasis والتهاب اللثة gingivitis التقرحي الحاد، حيث تعد فعالية 2 غرام من التينيدازول بالفم كجرعة مفردة في علاجه مماثلة لفعالية مقرر علاحي من الميترونيدازول.

مضادات الميكروبات الصغرى

MINOR ANTIMICROBIALS

ويجري تضمينها لأنها فعالة موضعياً بدون اختطار شديد من حيث الأوعية، مع أن سميتها أو عدم ثاقها الكيميائي يحدّ من استخدامها المجموعي أو يعوقه.

الموبروسين Mupirocin يُعدّ فعالاً ضد الكائنات الحية الإيجابية الغرام بما فيها المتصاحبة منها مع عداوى الجلد الشائعة. يتوافر هنا الدواء كمرهم للاستخدام، مثلاً في التهاب الجريبات folliculitis والقوباء impetigo، ولاستئصال

- Piddock L J 1994 New quinolones and Gram-positive bacteria. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 38: 163–169
- Walker R C 1999 The fluoroquinolones. *Mayo Clinic Proceedings* 74: 1030–1037
- Zopf D, Roth S 1996 Oligosaccharide anti-infective agents. *Lancet* 347: 1017–1021
- Quinupristin/dalfopristin, a new addition to the antimicrobial arsenal. *Lancet* 354: 2012–2013
- Kelkar P S, Li J T-C 2001 Cephalosporin allergy. *New England Journal of Medicine* 345: 804–809
- Moellering R C 1998 Vancomycin-resistant enterococci. *Clinical Infectious Diseases* 26: 1195–1199

المعالجة الكيميائية للعدوى الجرثومية

Chemotherapy of bacterial infections

عدوى الدم Infection of the blood

الإنتان الدموي Septicaemia يُعدّ طائفةً طبية. وتُوصف التشخيص الميكروبيولوجي الصحيح بالأهمية الأولى وينبغي زرع الدم قبل بدء المعالجة المضادة للمكروب. وغالباً ما لا يُعرف الكائن الحي organism المُعدي في زمن مجيء المصاب ويجب القيام بالمعالجة على أسس "التخمين الأفضل". وقد تُوفّر الظروف السريرية بعض المفاتيح. فقد يحتاج المرضى الذين سبق لهم الإقامة في المستشفى بعض الوقت قبل تجلي الإصابة بالإنتان الدموي إلى تدابير المضادات الحيوية التي تُوفّر تغطية أكثر مُعويّة من أجل المُمرضات المتعدّدة المقاومة multiply أكثر مُعويّة من أجل المُمرضات المتعدّدة المقاومة multiply *resistant pathogens* وتوجد الأمثلة عن الخيارات الملائمة في القائمة التالية بين هلالين.

- عندما يكون الإنتان الدموي تالياً لجراحة السيل المعدي المعوي أو التناسلي، تميلُ المُمرضات لأن تكون من الإشريكية القولونية *Escherichia coli* (أو جراثيم أخرى سلبية الغرام Gram-negative)، أو الجراثيم اللاهوائية anaerobic، ومثال ذلك العَصَوِيَّات *Bacteroides* والعقدِيَّات streptococci أو المكورات المعوية اللاهوائية enterococci: وتُعدّ التوليفات التالية فعّالة: السيْفوروكسيم cefuroxime مع الميترونيدازول metronidazole أو الجنتاميسين gentamicin مع البنزِيل البنسِيلين benzyl- penicillin مع الميترونيدازول (الميروبيْن) meropenem مع الفانكوميسين (vancomycin).

الملخص

نحن نعيش في عالم ملوّث جداً بالمكروبات المذهلة التّوّع. وتوجد معظم هذه المكروبات في بيئتنا الخارجية، ولكن تقع أصناف محدّدة منها ضمن أجسامنا، وتستعمر السطوح المخاطية على نحو خاص. ويمكن أن ينشأ للمرض العدواني infectious من الكائنات الحية organisms الخارجية المنشأ exogenously أو الداخلية المنشأ endogenously، وعادة ما تُوفّر معرفة المُمرضات pathogens الشائعة في مقرّات نوعية، أسساً جيّدة للمعالجة الدّينية الرشيدة.

يهتم هذا الفصل بالجراثيم التي تسبب المرض في أجهزة الجسم الإفرادية، والأنوبة المستعملة لمُحاربتها وطريقة استعمال هذه الأدوية على النحو الأفضل. ويُناقش هذا الفصل للعدوى في:

- الدم.
 - الجيوب المجاورة للأنف paranasal sinuses والأنثين.
 - الحلق throat.
 - القصبات bronchi، والرئتين والجنبية pleura.
 - الشغاف endocardium.
 - السحايا meninges.
 - الأمعاء intestines.
 - السبيل البولي urinary tract.
 - السبيل التناسلي genital tract.
 - العظام والمفاصل bones and joints.
 - العين eye.
 - والمتقطّرات mycobacteria أيضاً التي تُعدي العديد من المقرّات.
- ويُعدّ الجدول 1.11 (الفصل 11) مرجعاً لهذا الفصل.

المحاكي لودّي sympathomimetic vasoconstrictor مثل قطرات الإيفدرين ephedrine الأنفية، الخطوة المنطقية الأولى، لأن وذمة الغشاء المخاطي تعيق نضح القيح pus. وتُتبع المعالجة بالمضاد الحيوي antibiotic منفعلة سريرية إضافية محدودة، أما الكائنات الحية المُعدية الشائعة فهي العقديّة الرئوية *Haemophilus influenzae*، والمستدمية النزلية *Streptococcus pneumoniae*، والموراكسيلا *Moraxella* (البرانهاميلا *branhamella*) genes، النزلية *catarrhalis* وغالباً ما تستجيب للأموكسيسيلين فموياً (مع حمض الكللافولانيك أو بدونه clavulanic acid) أو للدوكسي سيكليين doxycycline، عندما تكون الحالة وخيمة بما يكفي لتبرير المعالجة بالمضاد الحيوي.

يُعدّ تصحيح الشذوذات التشريحية (السالامل polypi، انحراف الحاجز الأنفي) هامة عادةً في التهاب الجيوب المزمن. ويستوطن العديد من الكائنات الحية المتنوعة جداً السيلب التنفسي العلوي، ويمكن زرعها مثل المكورات العقديّة اللاهوائية *Bacteroides* anaerobic streptococci، وأنواع العصوانية *ssp.* وتتطلب الحكم على ما إذا كان أي من هذه الكائنات الحية تعمل كممرض على نحو خاص. ينبغي الاستدلال في اختيار المضاد الحيوي من خلال الزرع culture واختبار الحساسية sensitivity testing، وقد تحتاج إلى معالجة مطوّلة.

التهاب الأذن الوسطى OTITIS MEDIA

عادةً ما تترأ الحالات الخفيفة المُتّمة بإحمرار أو عدوى غشاء الطبل (الطبلة) eardrum عفوياً وتحتاج فقط إلى التمسكين analgesia والمراقبة. وعادةً ما تكون فيروسية. وتُشير الطبلة المنتفخة والمتلتهبة إلى التهاب الأذن الوسطى الجرثومي، وغالباً بسبب العقديّة الرئوية *Streptococcus pneumoniae*، أو المستدمية النزلية *Haemophilus influenzae*، أو الموراكسيلا *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*، أو العقديّة المُقيّحة *Streptococcus pyogenes* (المجموعة A) أو العقنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus*. يُعدّ الأموكسيسيلين أو كواموكسيكلاف co-amoxiclav مُرضياً،

غالباً ما يكتشف الإلتان الدموي المتعلّق بعدوى السيلب البولي، الإشريكية القولونية *Escherichia coli* (أو جرثيم أخرى سلبية الغرام)، والمكورات المعوية *enterococci* اجتماعيين مع البنزيل البنلين أو السيروفلو كساسين ciprofloxacin cefotaxime وحيداً (السيروفلو كساسين) مع الفانكوميسين).

غالباً ما تكون العقديّات streptococci أو القولونيات coliforms سبباً في إلتان الدم الوليدي neonatal septicaemia: البنزيل البنلين مع الجنتاميسين. قد يُشبه بالإلتان الدموي بالمكورات العقنقودية staphylococcal عند وجود خراج abscess في العظم bone أو الرئة، مثلاً، أو مع التهاب الشعاف العدواني الحاد أو عدوى القناطر catheters داخل الوريد: تُستطبّ الجرعة المرتفعة من الفلوكلوكزاسلين flucloxacillin (فانكوميسين vancomycin).

تحدث متلازمة الصدمة السامة toxic shock syndrome في أحوال تتضمن نساء سليحات تستعملن الدكات tampons المهبليّة، أو في الإحهاض أو الولادة، أو موسمياً مع عدوى الجلد والنسج الرخوة. وتُعدّ التأثيرات المجموعية للذيفانات toxins المنتجة بواسطة المكورات العقنقودية سبباً لهذه المشكلة السريرية: يستخدم الفلوكلوكزاسلين flucloxacillin لإزالة المصدر في حين لا تُعدّ هذه المشكلة بأنها عدوى للدم بنقطة. وتُعدّ إزالة المصدر بواسطة نزع الدكة tampon ورج drainage الحراجات، ودعم الدوران هامة أيضاً.

ينبغي إعطاء مضادات المِكروبات في الوريد منذ البداية في الإلتان الدموي.

عدوى الجيوب المجاورة للأنف والأذنين

Infection of paranasal sinuses and ears

التهاب الجيوب SINUSITIS

تُسبب العدوى الحادة للجيوب المجاورة للأنف مَرَضَةً morbidity بالغة. ويُعدّ فتح الممرّ المسدود بمضيق الأوعية

ولكن المنفعة السريرية للمعالجة بالمضاد الحيوي تُعدّ صغيرة جداً عند اختبارها بالتجارب ذات الشاهد *controlled trials*. ولم تُلغِ المعالجة الكيميائية الحاجة إلى بضع الطبلة *myringotomy* عندما يكون الألم وخمماً جداً، ومن أجل الحالات المتأخرة، حيث لا يمكن امتصاص القيح العقيم *sterilized pus* على نحو كامل، وقد يترك التصاقات تُحلّ بالسمع. وتُمثّل العدوى المزمنة مشكلةً مشابهة لعدوى الجيوب المزمنة السابقة.

عدوى الحلق *Infection of the throat*

غالباً ما يكون التهاب البلعوم *pharyngitis* فيروسيّاً ولكن قد تحدث الحالات الوحيدة بواسطة العقدية المقيحة *Streptococcus pyogenes* (المجموعة A) التي تُعدّ حساسة دائماً لبينزليل البسيلين *benzylpenicillin*. ولا يمكن للأدوية تفريق التهاب الحلق بالعقديات *streptococcal* عن غير العقديات بأي طريقة مؤكدة. وتُعدّ الوقاية من المضاعفات أكثر أهمية من تفريق الأعراض التي قلّما تستمر طويلاً. ولا يوجد اتفاق عام عما إذا كان ينبغي استعمال المعالجة الكيميائية في التهاب الحلق الفردي الخفيف، وتُعاكس مراجعات الخبرة في هذا الموضوع الاختلاف الناتج من المراجعات السريرية^{1,2,3}. وغالباً ما يختفي المرض في بضعة أيام، ولا تُعدّ المضاعفات الإنتانية *septic* شائعة ونادراً ما يعقب المرض حمى الروماتيزم *rheumatic fever*. ويُعدّ متع البسيلين معقولاً ما لم تُزرع العقديات *streptococci* أو أن يُطوّر المريض حمى شديدة. يميل التهاب الحلق الفردي الوحيد أو الوبائي *epidemic* لأن يكون عقدياً *streptococcal* فينبغي إعطاء الفينوكسي ميثيل البنسيلين *phenoxymethylpenicillin*

بالغم (أو الإريثروميسين *erythromycin*، أو الكلاريثروميسين *clarithromycin* أو السيفالوسبورين الفموي عند المتأرجح *allergic* من البنسلين) للوقاية من هذه المضاعفات. وينبغي استمرار العلاج 10 أيام على نحو مثالي، ولكن يصح الامتنال *compliance* سيئاً بعد اختفاء الأعراض لذا ينبغي أن يكون الهدف الأدنى للعلاج 5 أيام. ويجب عدم استخدام الأموكسيسيلين عند ترجيح حدوث التهاب البلعوم بسبب كثرة الريحيدات *mononucleosis* العدوائية *infectious* حيث كثيراً ما يميل المريض آنذا لظهور الطفح *rash*. ويمكن اتساع الوقاية الكيميائية *chemoprophylaxis* للأشخاص غير المصابين في المجتمع المغلق لإيقاف الوباء، وذلك بإعطاء الفينوكسي ميثيل بنسيلين 125 ملي غرام كل 12 ساعة فمويّاً ولمدة تعتمد على مساق الوباء *epidemic*.

تعد العدوى عقدية *streptococcal* على نحو ثابت (المجموعة A) في الحمى القرمزية *Scarlet fever* والحمرة *erysipelas* وينبغي استخدام بنزليل البنسلين حتى في الحالات الخفيفة، للوقاية من حمى الروماتيزم والتهاب الكلية *nephritis*.

الوقاية الكيميائية *Chemoprophylaxis*

ينبغي أن تتبع الوقاية الكيميائية من عدوى العقديات (المجموعة A) بالفينوكسي ميثيل بنسيلين للمرضى المصابين سابقاً بهجمة واحدة من حمى الروماتيزم. ويُستمر بهذه الوقاية 5 سنوات على الأقل، أو حتى بلوغ 20 عاماً من العمر، وتُتبع المدة الأطول بينهما (مع أن بعضهم يرى أنه ينبغي الاستمرار مدى الحياة، لأن النروسة الهيستولوجية للخزعات الأذنية تُظهر إمكانية تقدّم الآفات القلبية على الرغم من غياب النشاط السريري). وينبغي الاستمرار بالوقاية الكيميائية مدى الحياة بعد الهجمة الثانية من حمى الروماتيزم. ولا تُعدّ الهجمة المفردة من التهاب الكلية الحاد داعماً لاستعمال الوقاية الكيميائية، ولكن ينبغي استخدام الوقاية الكيميائية في الحالات النادرة من التهاب الكلية التي تحدث فيها بيلة دموية راجعة *recurrent haematuria* بعد التهاب الحلق *sore throat*. وينبغي استمرار الوقاية الكيميائية بصورة مثالية أثناء العام

¹ Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG et al 2001 Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Annals of Internal Medicine* 134: 506

² Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB 2001 Antibiotics for sore throat (Cochrane Review). The Cochrane Library 2.Oxford. Update Software

³ Thomas M, Del Mar C, Glasziou P 2000 How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? *British Journal of General Practice* 50: 817

ولكن عندما يكره المريض الخضوع لهذه الوقاية فينبغي عندئذ تعطية الشهر الباردة جداً على الأقل.

الآثار الضائرة Adverse effects لا تُعدّ شائعة ويتعرض المرضى الذين يستعملون البنسلين للوقاية لوجود العقديات المُخَضَّرَة viridans المقاومة للبنسلين في فمهم، لذلك يوجد اختطار من بحرث الدم bacteraemia حتى أثناء الطّابة السنية الصعري مثل التقلّح scaling، لذا يحدث التهاب الشغاف endocarditis بالكائنات الحية المقاومة للبنسلين عند المصابين بأي بقايا لآفة قلبية روماتيزمية. ويطبق الاختطار نفسه على الجراحة البولية والطبية والصدرية، ويحتاج المرضى إلى وقاية كيميائية خاصة (راجع التهاب الشغاف endocarditis). ويتعرض المرضى الذين يستعملون البنسلين أيضاً لحمل المكورات العنقودية staphylococci والمكورات الرئوية pneumococci المقاومة.

الأسباب الأخرى لالتهاب البلعوم

Other causes of pharyngitis

عدوى فنان Vincent's infection (معقد ميكروبيولوجي، تتضمن اللاهوائيات anaerobes، والمثلثيات spirochaetes) سرعان ما تستجيب لبينزيل البنسلين؛ تكفي جرعة مفردة قدرها 600 ملي غرام في العضل i.m. باستثناء حالة الفم الذي يحتاج إلى معالجة سنية حيث يعقب ذلك حدوث النكس relapse. ويُعدّ المترونيدارول 200 ملي غرام كل 8 ساعات بوساطة الفم ولمدة 3 أيام فعالاً أيضاً.

الحَنَاق Diphtheria (الرتدية الحاقية *Corynebacterium diphtheriae*). يعطى مضاد الذيفان 10000-100000 وحدة units في الوريد i.v. على جرعتين مقسومتين بفصل بينهما 2-0.5 ساعة، لاستبدال الذيفان المتشكّل سابقاً وفقاً لوخامة المرض. ويُستخدم الإريثروميسين أو بنزيل البنسلين أيضاً، للوقاية من الإنتاج الإضافي للذيفان، بوساطة تحطيمها للحرثيم.

الشاهوق (السعال الديكي) Whooping-cough (البوردتيلا الشاهوقية *Bordetella pertussis*). يحتاج إلى المعالجة الكيميائية عند الأطفال الضعفاء، الذين تأذت رقايق

أو تحت عمر 3 سنوات. وغالباً ما يوصى بالإريثروميسين في المرحلة السزلية catarrhal وينبغي الاستمرار به 14 يوماً (وكوقاية أيضاً في الحالات ذات الاحتياج الخاص). وقد يُقَصَّر من الهجمة attack عندما يعطى باكراً جداً (قبل بدء الانتبايات paroxysms) لكنه لا يعد فعالاً بصورة مثيرة وهو يُنقص عدوى الآخرين. وقد يُساعد الكورتيكوستيرويد corticosteroid، والسالبوتامول salbutamol والمعالجة الميزيائية في تفريغ الأعراض، ولكن ذلك يفتقد إلى اليقينة المعوّلة على النجاعة.

عدوى القصبات والرئتين والجنبّة

Infection of the bronchi, lungs and pleura

التهاب القصبات BRONCHITIS

إن معظم حالات التهاب القصبات الحاد فيروسية؛ عندما تكون الجراثيم مسؤولة فإن الممرضات هي العقديات الرئوية *Streptococcus pneumoniae* و/أو المستدمية النزلية *Haemophilus influenza*. وثمة تساؤل عن دور مضادات المكروبات في التهاب القصبات الحاد غير المصحوب بمضاعفات ولكن الأموكسيسيلين، أو التراسيكلين أو تريميثوبريم trimethoprim تُعدّ ملائمة عندما تكون المعالجة ضرورية.

في التهاب القصبات المزمن chronic bronchitis، نحتاج عموماً للمعالجة الكيميائية الكابتة في حلال الشهور الباردة فقط (أو الباردة جداً في المناطق المعتدلة) وقد تراعى عند المصابين بأعراض القصور الرئوي، والسُّورَات الحادة الراجعة recurrent أو عند وجود البلغم القيحي الدائم. ويُعدّ الأموكسيسيلين أو تريميثوبريم مناسباً للمعالجة.

للمعالجة المتقطعة intermittent therapy يُزوّد المريض بالدواء ويُطلَب منه تناول الدواء بجرعة كاملة عند العلامة الأولى على النزلة "الصدرية"، مثل البلغم القيحي، وأن يوقف تناول الدواء بعد 3 أيام إذا ما حصل تحسّن سريع. وإلاّ ينبغي على المريض الاستمرار في تناول الدواء حتى الشفاء.

وثمة حاجة لإعادة التقييم السريري عندما تدوم السُّوْرَة أكثر من 10 أيام.

التهابات الرئة PNEUMONIAS

يعدّ الوضع السريري دليل مفيد إلى الكائن الحي المُسبّب وبالتالي إلى "التخمين الأفضل" للاختيار الباكر لمضاد المِكْرُوبَات، على الرغم من وجوب تصميم التعطية لكلٍ من المُضَرَّضَات "النسطة" و"اللامطية" منذ البداية عند المرضى المُعْتَلِّين الوَحِيْمِينَ. ولا يمكن التعويل في التفريق بين التهابات الرئة الحادثة بالمرضات "المُودِجِيَّة" وتلك "اللامُودِجِيَّة" على الخلفية السريرية وحدها.

التهاب الرئة عند الأشخاص الأصحاء سابقاً

Pneumonia in previously healthy people

(المُكْسَب من المجتمع)

التهاب الرئة القِطْعِيّ أو الفِصِّيّ Disease that is

segmental or lobar عادةً ما يحدث من حيث توزيعه بواسطة العقديّة الرئويّة *Streptococcus pneumoniae* (المُكْرُوبَة الرئويّة *pneumococcus*). وتُعدّ المستدمية السّزليّة *Haemophilus influenzae* سبباً نادراً في هذه المجموعة، مع أنّها غالباً جداً ما تؤدي إلى سَوَرَات من التهاب القصبات المرمن وتسبب التهاب الرئة عند المرضى المُعْدِين بغيروس العَوَز الماعِي البشري HIV. أما بنزِيل لينسين بالوريد أو أموكسيسيلين بالقم p.o. فهما دواء الاختيار عندما يكون لتهاب الرئة بالمُكْرُوبَات الرئويّة مُشْتَبْهاً جداً؛ على نحو بديل، استعمل الإريثروميسين/الكلازيتروميسين عند المريض المتأرجح من البنسيلين. أما المرضى المُعْتَلِّين الوَحِيْمِينَ فيفضّل إعطاؤهم بنسريل النسلين (لتغطيّة المُكْرُوبَة الرئويّة *pneumococcus*) مع السيروفلوكساسين (لتغطيّة المستدمية *Haemophilus* والمُضَرَّضَات "اللامطية"). ويُعدّ السيفوتاكسيم cefotaxime اختيار المَقُول "الأفضل تخميناً" في أماكن انتشار المُكْرُوبَات لرئويّة المقاومة للنسلين.

التهاب الرئة بعد الانفلونزا Pneumonia following

influenza غالباً ما يحدث بواسطة العنقودية النُهبيّة

Staphylococcus aureus، وتُحْزَر المعالجة "الأفضل تخميناً" عادةً بإضافة فلوكلوكساسيلين flucoxacinlin إلى أحد التدايبر المذكورة سابقاً. ويبغي استخدام توليفة من فوسيدات الصوديوم sodium fusidate فموياً p.o. مع الفلوكلوكساسيلين بالوريد عندما يَترَهَض على التهاب الرئة العنقودية.

الحالات "اللامُودِجِيَّة" Atypical cases يمكن أن تحدث

بسبب التهاب الرئة بواسطة المِغْطُورَة الرئويّة *Mycoplasma pneumoniae* التي قد تكون وبائية epidemic، أو تُحدث في حالات نادرة بالمتدثرة الرئويّة *Chlamydia pneumoniae* أو المتدثرة البيغائية *Chlamydia psittaci* (الداء البيغائي *psittacosis*/داء الطيور *ornithosis*)، أو الفيلقية المستروحة *Legionella pneumophila* أو الكوكسييلة البوريتية *Coxiella burnetii* (حمى كيو Q fever) ويبغي إعطاء التتراسيكلين tetracycline أو الإريثروميسين erythromycin/الكلازيتروميسين بالقم. وينبغي الاستمرار في معالجة داء الطيور مدة 10 أيام بعد استقرار الحمى وقد نحتاج إلى معالجة لحوالي 3 أسابيع لمنع النكسات relapse في المِغْطُورَة الرئويّة وحمى كيو.

ينبغي في المرحلة التي يرجح أنّها باكورة At the

earliest possible stage، تحويل إعطاء المضادات الحيوية الوريدية البدئية إلى الإعطاء بالقم حالماً يلاحظ التحسّن السريري.

التهاب الرئة المكتسب في المستشفى

pneumonia acquired in hospital

عادةً ما يُعرّف التهاب الرئة بكونه من أمراض

المستشفيات Pneumonia is usually defined as being

nosocomial (بالإغريقية: مستشفيّ nosokomeian) عندما توجد بعد يومين على الأقل من الإقامة بالمستشفى. وتحدث على نحو رئيسي بين المرضى المقبولين بمشكلات طبية أو الناقهين من الجراحة البطنية أو الصدرية أو على المُنْفَسَات ventilators الميكانيكية. أمّا المُمْرَضَات pathogens الشائعة فهي العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus*، والأمعائيات *Enterobacteriaceae*، والعنقديات الرئويّة *Streptococcus*

(الإيدز AIDS) مثلاً أو المرضى الذين يتناولون الأدوية الكابتة للمناعة.

قد تكون الجراثيم الممرضة الشائعة المسؤولة هي: (العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus*، العنقودية الرئوية *Streptococcus pneumoniae*)، ولكن غالباً ما تُعدّ الكائنات الحية ذات الفوعة *virulence* الطبيعية المنخفضة (الأمعائيات *Enterobacteriaceae*، الفيروسات، الفطريات) سبباً أيضاً، وينبغي بذل جهود شاقة لاستعراف الميكروب ويتضمن ذلك العسولات washing القصية أو اختزاع biopsy الرئة عندما يُعدّ ذلك ملائماً.

- ينبغي أن يتناول المريض معالجة بمضاد ميكروب واسع الطيف، كأحد الأمينوغليكوزيدات مع السيفتازيديم. ceftazidime بانتظار معرفة الممرض pathogen.
- تُعدّ العصيات اهوائية السلبية الغرام، ومثال ذلك، الأمعائيات *Enterobacteriaceae*، وأنواع الكلبيلة *Klebsiella spp.*، ممرضات في نصف الحالات، ولاسيما عند المرضى القليلي العدلات (neutropenic) الذين يستجيبون للسيفتوتاكسيم cefotaxime أو السيفتازيديم ceftazidime. وقد تسبب الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* الالتهاب الرئوي أيضاً عند هؤلاء المرضى؛ راجع المعطيات المرجعية حول أدوية الاختيار المصادة للميكروبات، في (الجدول 1.11). من أجل المعالجة.

- يُعدّ فطر المتكيسة الرئوية الجوحوية *Pneumocystis carinii* ممرضاً تنفسياً هاماً عند المرضى المنقوصي المناعة المتوسطة بالخلايا، وينبغي معالجتهم بالكوتريموكسارون co-trimoxazole 120 ملي غرام/كيلو غرام/يوم بالفم أو بالوريد في 2 - 4 جرعات مقسومة لمدة 14 يوماً، أو مع البنتاميدين pentamidine.

داء الليالقة Legionnaires' disease

تستجيب الليالقية المستروحة *Legionella pneumophila* إلى الإريثروميسين erythromycin 2-4 غرام/يوم بالوريد في جرعات مُقسّمة، ولكن قد يُضاف الريفامبيسين rifampicin في العدوى الوحيدة ويُعدّ السيبروفلوكساسين فعالاً أيضاً.

pneumoniae والزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*، والمستدمية النزلية *Haemophilus influenzae*. ومن المعقول بدء العلاج بالسيبروفلوكساسين ciprofloxacin، والمروبنيم meropenem أو السيفتازيديم ceftazidime (مع الفانكوميسين vancomycin عندما يكون الانتشار الموضعي للمقاومة MRSA مرتفعاً) إلى أن تُعرّف نتائج زرع اللغم واختبارات حساسية مضادات الميكروبات.

التهاب الرئة عند المصابين بمرض رئوي مزمن

Pneumonia in people with chronic lung disease

المطاعيم الطبيعية Normal commensals للسبيل التنفسي العلوي تتكاثر في الرئتين المتضررتين خاصة عقب العدوى الفيروسية، والإحتقان الرئوي أو الفشل الرئوي. لذا تُعدّ العدوى المختلطة شائعة، ولما كانت المستدمية النزلية *Haemophilus influenzae* والعنقودية الرئوية *Streptococcus pneumoniae* هي الممرضات غالباً، فإن الأموكسيسيسيلين أو التريميثوبريم هما الخياران المعقولان، وينبغي استبدالهما بإعطاء كور أموكسيسيكلاف co-amoxiclav أو الكينولون quinolone عندما تكون الاستجابة غير كافية.

الكلبيلة الرئوية *Klebsiella pneumoniae* نادراً ما تسبب عدوى رئوية (التهاب رئوي بعصيات فريدلاندر Friedlander's pneumonia) عند الكحوليين alcoholic والمسنين المُضعفين. وقد تتشكل خراجات، ولاسيما في الفصوص lobes العلوية وعندها يوصى بالسفوتاكسيم cefotaxime وربما مع الأمينوغليكوزيد.

الموراكسيلا النزلية *Moraxella catarrhalis* (البرانهميلا سابقاً) Brannhamella commensal للمعوي الغموي oropharynx قد تكون مُمرضة عند المصابين بالتهاب القصبات المزمن؛ وينبغي استعمال كور أموكسيسيكلاف co-amoxiclav أو الإريثروميسين erythromycin/الكلاريثروميسين لأن العديد من الذراري strains تُنتج البيتا لاكتاماز β-lactamase.

التهاب الرئة عند المرضى المنقوصي المناعة

Pneumonia in immunocompromised patients

يُعدّ التهاب الرئة شائعاً في متلازمة عوز المناعة المكتسب

التهاب الرئة بسبب الميكروبات اللاهوائية

Pneumonia due to anaerobic microorganisms

غالباً ما يحجم التهاب الرئوي من رشف المواد من البلعوم العموي oropharynx، أو بسبب وجود باثولوجيا رئوية أخرى كالإحتشاء الرئوي pulmonary infarction أو السرطانة القصية المنشأ bronchogenic carcinoma وكذلك الأسباب الميكروبية التقليدية، وتتضمن الممرضات العقديات اللاهوائية والهوائية، وأنواع العصوانية *Bacteroides spp.* والمغزلية *Fusobacterium*، وقد يضيع التشخيص ما لم تنحز المزارع اللاهوائية من مواد طازجة. قد يحتاج إلى المعالجة لبضعة أسابيع بالسيפורوكسيم مع الميترونيدازول للوقاية من الكس relapse.

الحراج الرئوي *pulmonary abscess* يُعالج بحسب الكائن الحي المُستعَرَف وبالجرعة عند الضرورة.
الدبيلة *Empyema* وتُعالج وفقاً بحسب الكائن الحي المعزول والشفط aspiration والزرع drainage.

التهاب الشغاف Endocarditis

ينبغي أخذ ثلاث مزارع دموية على مدى ساعات قليلة والبدء بالمعالجة المضادة للمكروب عندما يكون الشك كبيراً بدرجة كافية؛ ويمكن التضييق لاحقاً على ضوء النتائج. يُعرض التأجيل في العلاج المريض إلى اختطار ضرر القلب الوخيم أو إلى إنصمام embolism محموي. وتسبب العقديات، والمكورات المعوية enterococci والعنقودية staphylococci بحوالي 80% من الحالات، مع مجموعة العقديات المُخَضَّرَة viridans streptococci وهي الممرضات الأشيع. وتُعدّ العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus* الكائن الحي الأكثر ميلاً لهذا المرض. عادةً ما يرجع سبب سببية الزرع في التهاب الشغاف إلى المعالجة المُسَبَّقة المضادة للمكروبات أو إلى المتطلبات الرعية الخاصة لمكروب؛ ويُفصل أن يردّ السبب إلى العقديات وأن يُعالج وفقاً لهذا.

مبادئ المعالجة PRINCIPLE FOR TREATMENT

• يُحتاج إلى جرعات كبيرة من الأدوية القاتلة للجراثيم

bactericidal بسبب صعوبة الإتاحة على الكائنات الحية في النواتب اللاوعائية avascular vegetation على المسامات valves وكَوْن التفاعل الدفاعي للثوي host مُهْمَلًا.
• ينبغي إعطاء الأدوية حقناً في البداية على أقل تقدير ويُحذَر حقن بُلْعَة bolus بالوريد تُنَحَز تركيزاً ضرورياً مرتفع الدروة للنفاذية إلى النواتب العديمة الأوعية بسياً.
• ينبغي فحص مقر التسريب infusion يومياً وتبدله بانتظام للوقاية من العدوى الانتهازية، التي تُعدّ اعتيادية مع العقنوديات السلبية المُخَضَّرَة coagulase وكذلك مع الفطريات fungi. وعلى نحو بديل، يمكن استخدام قنطار الوريد المركزي تحت الترقوة central subclavian venous الموضوع بانتباه شديد الدقة لأجل التقنية الطاهرة aseptic.
• يُحتاج إلى معالجة مطوّلة لمدة أربعة أسابيع عادةً، وفي حالة الصمامات البديلة المصابة بالعدوى، يحتاج إلى 6 أسابيع على الأقل. وينبغي مراجعة المريض بعد شهر واحد من إكمال المعالجة المضادة لمكروبات. وقد يحتاج إلى استبدال الصمام في أي وقت أثناء المعالجة بالمضاد الحيوي وبعدها إذا ما تدهورت الوظيفة القلبية الوعائية، أو إذا برهنت العدوى على استحالة السيطرة عليها.
• يجب ضبط مقدار الجرعات وفقاً لحساسية الكائن الحي المُعدي. ويُنَحَز ذلك بواسطة اختبار التركيز المشط الأصغري Minimum Inhibitory Concentration، أكثر من اختبار تخفيفات مصل المريض ضد الكائن الحي (العبارة المصلية القاتل للجراثيم Serum bactericidal Titre الموصى به سابقاً، ولكنه لم يُرهن على فائدته).

نظم الجرعات DOSE REGIMENS

يوصى بالنظم التالية:

1. ينبغي أن تتضمن المعالجة البدئية (التخمين الأفضل) بـ 1.2 benzylpenicillin 2.4 غرام كل 4 ساعات، مع الجنتاميسين بجرعة منخفضة، ومثال ذلك، 80 ملي غرام كل 12 ساعة، حقناً بالوريد (يُسمَح التآزر synergy بهذه الجرعة من الجنتاميسين بتقليل اختطار الآثار

القلب (الواطنة native)، ينبغي تدبيرها جميعها مثل تدبير العقودية الذهبية عندما يكون الكائن الحي حساساً. وعلى كل حال، فإن لهذه الكائنات الحية ولعاً بالصمامات البديلة prosthetic فينبغي معالجة مثل هذه الحالات بالفانكوميسين vancomycin مع الريفامبيسين rifampicin لمدة 6 أسابيع على الأقل مع الجنتاميسين في الأسبوعين الأولين.

- الكوكسيلا *coxiella* أو المتدثرة *Chlamydia*: التراسيكالين بالفم لمدة 4-6 أسابيع على الأقل. ويُصح باستبدال الصمّام في معظم الحالات، ولكن قد يستمر بعض المرضى على التراسيكالين إلى مدى لا نهائي.
- التهاب الشغاف بالمطريات *Fungal endocarditis*: يُستخدم الأمفوتريسين amphotericin مع الفلوسيتوزين flucytosine. وعدة ما يُعدّ استبدال الصمّام ضرورياً.
- التهاب الشغاف السليبي الزرع *Culture negative endocarditis*: يُعطى بنزيل البنسلين مع الجنتاميسين بالوريد لمدة 4-6 أسابيع.

الوقاية PROPHYLAXIS

يحدث تجرثم الدم bacteraemia العابر بسبب الإجراءات السنية، والبصع الجراحي للحلّد، واستعمال الأدوات في السيل البولي، والولادة parturition، وحتى بالنشاطات الريفية ظاهرياً مثل تسويك الأسنان أو مضغ الحلوى القاسية الدقة toffee. وتُظهر الخبرة أن المصابين بالعيوب القلبية المكتسبة أو الخلقية congenital يخطرون من تجرثم الدم ويمكن حمايتهم بمصادات الميكروبات المستخدمة وقائياً (على الرغم من عدم وجود برهان علمي على نجاعة ذلك). تعطى الأدوية بمساقٍ قصير في جرعة كبيرة في زمن الإجراء procedure ليتوافق مع تجرثم الدم bacteraemia وتجنّب طارئة الكائنات الحية المقاومة. وما يلي هو توصيات^{4,5} عامة حول الوقاية

الضائرة إلى حدها الأدنى). تُعدّ المقايضة المنتظمة للجنتاميسين المصلي حيوية؛ ينبغي أن تكون تراكيز الأغوار trough دون 1 ملّي غرام/لتر وتراكيز الدرّى peak حوالي 3 ملّي غرام/لتر؛ وينبغي استخدام جرعة كبيرة من الفلوكلوكساسيلين flucloxacillin مع الجنتاميسين أو فوسيدات الصوديوم sodium fusidate عندما يُشتبه بالعدوى الذهبية *Staphylococcus aureus*. وينبغي معالجة المرضى التّأرجين allergic للبنسلين باستخدام الفانكوميسين vancomycin.

2. عندما يُستعرّف الكائن الحي وتُعيّن حساسيته للأدوية:

- مجموعة العقديات المخضرة *Viridans group streptococci*: بنزيل البنسلين مع الجنتاميسين بالوريد لمدة 4 أسابيع على الأقل أو لمدة أسبوعين متبوعة بالأموكسيسيلين بالفم لمدة أسبوعين عندما يكون الكائن الحي حساساً جداً. ويمكن تدبير بعض المرضى بالتهاب الشغاف غير المصحوب بمضاعفات والمُحدّث بواسطة الذراري الحساسة جداً كمرضى خارجيين outpatients؛ وقد يكون السيفترياكسون ceftriaxone ملائماً لهؤلاء المرضى، مع عمره النصفى الطّوّل الملائم لإعطائه مرة واحدة يومياً.

- المكورة المعوية الغائطية *Enterococcus faecalis* (المجموعة D Group): بنزيل البنسلين 1.8-3 غرام كل 4 ساعات مع الجنتاميسين بالوريد لمدة 4-6 أسابيع. يُحتمل إعطاء الطّوّل للجنتاميسين اختطّاراً هاماً لتفاعلات الدوائية الضائرة، لكنه أساسي لتأكيد القضاء على العدوى.

- العقودية الذهبية *Staphylococcus aureus*: الفلوكلوكساسيلين flucloxacillin 2 غرام كل 4 ساعات حقناً بالوريد 4 أسابيع على الأقل مع الجنتاميسين حقناً بالوريد أو مع فوسيدات الصوديوم sodium fusidate بالفم في الأسابيع 1-2 الأولى.

- العقودية البشروية *Staphylococcus epidermidis* وبقية العقديات السلية المُختّرة coagulase المعدية لصمامات

⁴ Simmons N A 1993 Recommendation for endocarditis prophylaxis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 31. 437

⁵ Littler W A, McGowan D A, Shanson D C 1997 Cganges in recommendations about amoxycillin prophylaxis for

بالقم مع البرونسييد probenecid 1 غرام بالقم قبل 4 ساعات من الإجراء (يُؤخَّل البرونسييد الإطراح الكلوي للأموكسيسيلين ولذا يحافظ على تركيزه الدموي المرتفع)، أو 3 غرام من الأموكسيسيلين التي تتبع بجرعة 3 غرام أخرى بقدر الإمكان بعد الإجراء.

• ينبغي للمرضى ذوي الاختطار الخاص Special risk، أي ذوي الصمّامات البديلة أو المصابين بالتهاب الشعاف السابق، أن يتناولوا الأموكسيسيلين 1 غرام في العضل أو بالوريد، والختاميسين 120 ملي غرام عند التحريض induction، متبوعاً بالأموكسيسيلين 0.5 غرام بالقم بعد 6 ساعات. وينبغي للمرضى المتأرجحين من البنسلين أو الذين تناولوا البنسلين أكثر من مرة في الشهر الماضي أن يتناولوا الفانكوميسين vancomycin 1 غرام بالوريد على مدى 100 دقيقة ثم الختاميسين gentamycin 120 ملي غرام بالوريد عند التحريض أو قبل الإجراء برّبع ساعة؛ أو التيكوبلاتين 120 ملي غرام بالوريد عند التحريض أو قبل الإجراء برّبع ساعة؛ أو الكلينداميسين clindamycin 300 ملي غرام على مدى 10 دقائق على الأقل عند التحريض أو قبل الإجراء procedure برّبع ساعة ثم الكلينداميسين 150 ملي غرام بالوريد أو بالقم بعد 6 ساعات.

يسمى استشارة المصادر الخاصة من أجل التدابير الوقائية الموصى بها للأطفال ومن أجل الإجراءات الأخرى، مثل استعمال أدوات السيلين البولي التناسلي أو المعدني للمعوي.

التهاب السحايا Meningitis

إن سرعة بدء المعالجة والتشخيص الباكترولوجي الصحيح من العوامل الرئيسية التي تحدد مصير المريض. ويبيعي بدء المعالجة بينزيل البنسلين benzylpenicillin بواسطة الممارس العام قبل النقل إلى المستشفى، عندما يُشَبَّه بمرض المكورات السحائية meningococcal (مالم يسبق للمريض الإصابة بتأق النسيلين)؛ فترجّح منفعة المريض على الحظ العاثر في استعراف الكائن الحي المُسَبَّب وتُكْمُن الطرائق التشخيصية المُدخلة حديثاً كفاعل سلسلة البوليمراز Polymerase Chain

معضادات المكروبات؛ لا تغطي أي طائفة لأنه قد يلزم للوقاية من أجل المصابين بالعيوب القلبية حينما يُباشَر باستعمال الأدوات في نسيج مُستَعْمَر colonized أو مصاب بالعدوى الشديدة، ومثال ذلك، في الجراحة أو استعمال الأدوات في السيلين التنفسي العلوي والتناسلي البولي، أو في الإجراءات التوليدية obstetric، وطب النساء gynaecological أو الإجراءات المَعْدِيّة المعوية. وقد أوصت الأطراف الوطنية العاملة المختلفة بتفريق الإجراءات الوقائية^{6,54}، وينبغي على الطبيب استشارة المصادر الخاصة وأن يُمارس حكماً سريرياً يتعلّق بالحالات إفرادياً. وينبغي تناول جميع الأدوية الفموية تحت الإشراف الطبي.

الإجراءات السنّية Dental procedures

تحت التخدير الموضعي أو من دونه Under local or no

anaesthesia

• ينبغي على البالغين غير المتأرجحين للبنسلينات والذين لم يتناولوا البنسلين أكثر من مرة في الشهر السابق (ويتضمن ذوي الصمام الدليل، الذين لم يكن لديهم التهاب شعاف في الماضي) أن يتناولوا الأموكسيسيلين amoxicillin 3 غرام بالقم قبل الإجراء بساعة واحدة.

• يسعي على المرضى المتأرجحين من البنسلينات أو الذين تناولوا البنسلين أكثر من مرة في الشهر الماضي أن يتناولوا الكلينداميسين clindamycin 600 ملي غرام بالقم قبل الإجراء بساعة واحدة.

تحت التخدير العام Under general anaesthesia

• ينبغي للمرضى غير المتأرجحين not allergic من البسنيات الذين لم يتناولوا البنسلين أكثر من مرة في الشهر الماضي أن يتناولوا الأموكسيسيلين 1 غرام في العضل أو بالوريد عند التحرض متبوعاً بمقدار 0.5 غرام بالقم بعد 6 ساعات. ويمكنهم على نحو بديل أن يتناولوا الأموكسيسيلين 3 غرام

prevention of endocarditis. Lancet 350: 1100

Dajani A S, Taubert K A, Wilson W et al 1997 Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. Journal of the American Medical Association 277: 1794

العقدية الرئوية أقل شيوعاً أيضاً مقارنةً مع المرضى الأكبر عمراً.

يعطى السيفالوسبورين مثل السيفوتاكسيم. وعندما تُعزّل المستدمية النزلية يعطى الريفامبيسين لمدة 4 أيام قبل التخريج من المستشفى لتطهير النقل البلعومي الأنفي.

للولدان Neonates

للإشريكية القولونية: يعطى السيفوتاكسيم أو السيفنازوليم وربما مع الجنتاميسين. ويعطى بنزول البنسلين مع الجنتاميسين للعقديات من المجموعة B. واستشر مرجعاً اختصاصياً لتفاصيل جرعات الولدان.

يجب إضافة البنسلين عند الإشتباه بالليستيرية المستوحدة

Listeria monocytogenes

يبدو أن إعطاء الدكساميثازون dexamethasone في الوريد باكراً، يُنقص العقابيل العصبية الطويلة الأمد، ولا سيما الصمم الحسي العصبي sensorineural deafness، عند الرضع infants والأطفال. ولكن لا توجد موافقة عامة على استخدام الدكساميثازون لالتهاب السحايا عند البالغين. يبقى الكلورامفينيكول chloramphenicol بديلاً جيداً في المعالجة "المعمّاة" blind therapy عند من سبق له الإصابة بتآق البيتا لاكتام β -lactam anaphylaxis.

المعالجة اللاحقة SUBSEQUENT THERAPY

عندما يُستعَرَف الكائن الحي المُعدي، تُختار المعالجة النوعية كما يلي: ينبغي استمرار الإعطاء بالوريد إلى أن يستطيع المريض تناول الدواء بالفم، وتُعدّ مسألة استمرار المعالجة بالفم أم بالوريد مسألة حذلية. تدخل مضادات الميكروبات (باستثناء الأميوغليكوريدات) جيداً إلى السائل النخاعي CSF عندما تكون السحايا ملتهبة؛ وقد يرجع سبب النكس relapse إلى ترميم العائق بين الدم والسائل النخاعي blood-CSF barrier أثناء تناقص الالتهاب. ويوصى بجرعات البالغين التالية:

النيسيرية السحائية *Neisseria meningitidis*: يُعطى بنزول البنسلين 2.4 غرام كل 4 - 6 ساعات أو

Reaction (PCR) للذنا الجرثومي bacterial DNA في السائل النخاعي CSF أو في الدم من التشخيص الدقيق والسريع حتى بعد تحطم الكائنات الحيوية المُسببة بواسطة المضادات الحيوية.

يجب إعطاء الأدوية بالوريد بجرعة عالية Drugs must

be given i.v. in high dose وتوفّر التدابير العلاجية اللاحقة المعالجة الموصى بها؛ مع البدائل للمرضى المتأرجحين بالاختيارات الأولى. ولا تُعدّ المعالجة داخل القِراب intrathecal ضرورة الآن، ويمكن أن تكون خطيرة كاعتلال الدماغ encephalopathy مع البنسلين على سبيل المثال.

المعالجة البدئية INITIAL THERAPY

ينبغي أن تكون المعالجة البدئية كافية لقتل جميع المُمرضات pathogens، وتُعمل لأن تكون:

لجميع الأعمار فوق 5 سنوات All ages over 5 years

ينبغي إعطاء بنزول البنسلين 2 - 4 غرام كل 4 - 6 ساعات للنيسيرية السحائية *Neisseria meningitidis* والعقدية الرئوية *Streptococcus pneumoniae* متبوعةً في حالة النيسيرية السحائية بالريفامبيسين لمدة يومين قبيل التخريج من المستشفى (للغذاء على الكائنات الحية المستديمة). ويُحذّر بعضهم استخدام السيفوتاكسيم cefotaxime 2-3 غرام كل 6-8 ساعات لجميع الحالات حتى معرفة نتائج اختبارات الحساسية، وقد يكون هذا الخيار محبذاً عموماً عندما يزداد انتشار مقاومة البنسلين في المكورات الرئوية pneumococci والسحائية meningococci. وقد تشكل المعالجة المثالية لالتهاب السحايا بالمكورات الرئوية المقاومة للبنسلين السيفوتاكسيم 2-3 غرام كل 6-8 ساعات مع الفانكوميسين 1 غرام كل 12 ساعة والريفامبيسين 600 ملّي غرام كل 12 ساعة.

للأطفال دون 5 سنوات Children under 5 years

إنّ النيسيرية السحائية *Neisseria meningitidis* هي الأشيع الآن، ولكن يندر أن تعزّل الآن المستدمية النزلية، وهي المُمرض المتواتر سابقاً، (كنتيجة لبرامج التمنيع). ويُعدّ وجود

التهاب السحايا بالمكورات الرئوية Pneumococcal meningitis يميل للحدوث في حالات معزولة ولا يوصى بالوقاية الكيميائية في حالات المخالطة contacts.

عدوى الأمعاء Infection of the intestines

(راجع الفصل 31 من أجل الملوية النوية *Helicobacter pylori*) ينبغي إدّخار المعالجة بمضادات الميكروبات لمعالجات حالات نوعية من مُمرضات مستعرة حيثما يلاحظ فيها متفّعة؛ لا تكون جميع الإسهالات الحادة مُعدية إذ يُمكن أن تحدث بالديفانوات الجرثومية في الغذاء، وحمّاقات النظم الغذائية، والقلق وبوساطة الأدوية. وحسب عندما يُعدّ الإسهال مُعدياً، فقط يكون سببه الفيروسات؛ أو قد يكون الإسهال جرثومياً ولا يستطيع العوامل المصادة للمكروبات أن تُنقص أمد الأعراض، بل قد تُفاقم الحالة بِسماحها بالعدوى الانتهازية وتشجيع المطثية العسيرة *Clostridium difficile* المترافقة مع الإسهال. إن المحافظة على توازن الماء والكهرل electrolyte، إما تسريباً وريدياً أو بالفم لمُحلول غلوكوزي كهرلي glucose-electrolyte solution مع دواء مضاد للحركية antimotility (باستثناء الأطفال الصغار) تُعدّ من الدعامات الأساسية للمعالجة في مثل هذه الحالات (راجع المعالجة بالإسهال الفموي Oral rehydration therapy، الفصل 31). وتتبع بعض العدوى المعوية النوعية من المعالجة الكيميائية:

العطيفة الصالمية *Campylobacter jejuni* يُزِيل الإريثروميسين أو سيفوفلوكساسين عن طريق الفم الكائن الحي من البراز، ويُعدّ المساق العلاجي لمدة 5 أيام مثمراً بإعطائه في بداية العلة عندما تكون وخيمة. الشيغيلة *Shigella*. لا يتطلّب المرض الخفيف معالجة نوعية مضادة للمكروب ولكن ينبغي علاج داء الشيغلات shigellosis السام المرتفع الحرارة بالسيروفلوكساسين أو الأموكسيسيلين بالفم.

السالمونيلا *Salmonella*. ينبغي استخدام مضاد المكروب لالتهاب المعدة والأمعاء الوحيم بالسالمونيلا، أو لتجرثم الدم أو

السيفوتاكسيم 2 - 3 غرام كل 6 - 8 ساعات. وينبغي استمرار المعالجة لمدة 5 أيام كحدّ أدنى.

العقدية الرئوية *Streptococcus pneumoniae*: يُعطى السيفوتاكسيم 2 - 3 غرام كل 6 - 8 ساعات أو بنسريل البسلين 2.4 غرام كل 4 - 6 ساعات إذا كان الكائن الحي حساساً للبنسلين. وينبغي الاستمرار لمدة 10 أيام بعد أن يشفى المريض من الحمى، وهكذا ينبغي أن يكون الطيب واعياً لاحتمال التكرار.

المستدمية النزلية *Haemophilus influenza*: يُعطى السيفوتاكسيم 2 - 3 غرام كل 6 - 8 ساعات أو الكلورامفينيكول 100 ملي غرام/كيلو غرام/يوم. وينبغي استمرار المعالجة 10 أيام بعد استقرار درجة الحرارة. وغالباً ما تُعدّ الدبيلة تحت الجافية subdural empyema المُتمثلة بالحمى المستدّمة، شائعة نسبياً بعد التهاب السحايا بالمستدمية النزلية.

الوقاية الكيميائية Chemoprophylaxis

تتشر المُمرضات الشائعة الثلاثة (أدناه) بالإفرازات التفسية. وقلماً يُطوّر حمة المُمرض الملعومي الأنفي للأعراضيين asymptomatic التهاباً سحائياً، لكنهم قد ينقلون المُمرضات pathogens إلى الأشخاص الوثيقي التماس معهم. وبعد الريفامبيسين rifampicin بالفم فعالاً في تخفيف معدلات النرح carriage المنخفضة.

المكورات السحائية Meningococcal meningitis غالباً ما يحدث التهاب السحايا كأوبئة epidemics في المجتمعات المغلقة، لكن أيضاً كحالات معزولة. ينبغي أن يتناول المخالطون للمصابين الريفامبيسين فموياً 600 ملي غرام كل 12 ساعة لمدة يومين. وتُعدّ الجرعات المفردة من السيروفلوكساسين الفموي (500 ملي غرام) أو السيفترياكسون بالعضل (2 غرام) بديلان، وللأحر قيمة حصوصية للمرأة الحامل.

المستدمية النزلية *Haemophilus influenza* من النمط b تملك عدوى مشابهة للمكورة السحائية meningococcus. وينبغي إعطاء الريفامبيسين 600 ملي غرام يومياً لمدة 4 أيام.

التهاب الأمعاء بالسالمونيلا عند المريض المنقوص المناعة. ويستند الاختيار بين السيروفلو كساسين، أو الأموكسيسيلين أو الكوتريموكسازول co-trimoxazole، بحسب حساسية العامل المُمرض.

الحُمى التيفية *typhoid fever*. هي عدوى مُعَمَّمة وتُطلب معالجة بالسيروفلو كساسين. في حين يُعدّ الكلورامفينيكول، أو الأموكسيسيلين أو كوتريموكسازول بدائل أقل فعالية. وينبغي استخدام الطريد الوريدي بدنياً على الأقل، متبوعاً بالإعطاء الفموي. وقد تُطلب فترة أطول من المعالجة للمرضى الذين يطورون مضاعفات كالتهاب العظم والنقي osteomyelitis أو الخراج abscess.

وقد تتطور حالة حامل المرض *carrier state* عند بعض الأفراد الذي لا توجد لديهم أعراض المرض والذين يمكنهم إعداء الآخرين⁷. وتبقى الكائنات الحية في السبيلين الصفراوي أو البولي. وقد يكون السيروفلو كساسين ناجحاً بجرعة عالية بالقَم لمدة 3 - 6 شهور وقد يكون مشكلةً صعبةً جداً. وقد يحتاج إلى استئصال المرارة cholecystectomy أو استئصال شذوذات السبيل البولي.

الإشريكية القولونية *Escherichia coli* هي واطنة طبيعية في الأمعاء bowel ولكن بعض الذراري المُنتجة للذيفان المعوي enterotoxigenic تُعدُّ مُمرضة وكثيراً ما تسبب إسهال المسافرين. ويُعدّ الكينولون، مثل السيروفلو كساسين ciprofloxacin، الدواء المختار للحمية الوحيدة في معظم أجزاء العالم المرتفعة الاحتطار (راجع إسهال المسافرين، الفصل 31). لا تعطى مضادات المكروبات عموماً للوقاية، ولكن ينبغي استخدام الكينولون quinolon عندما تُستطب الوقاية.

الإشريكية القولونية السامة جداً (VTEC, O157) verotoxic *Escherichia coli* قد تسبب الإسهال المُدَمَّى

الوخيم والتأثيرات الجموعية كمتلازمة انحلال الدم اليوريمية haemolytic uraemia syndrome (HUS)؛ وقد أظهرت بعض التجارب أن المعالجة بالمضاد الحيوي أساءت إلى المآل prognosis، ربما أكثر من ذيفان الجرثيم الميتة. لذا ينبغي تجنب مضاد المكروب عموماً للإسهال المُدَمَّى ما لم يتيقن التشخيص الباكترولوجي من نفي VTEC.

صَمّة الكوليرا *Vibrio cholerae*. يُعدّ فقدان الكهارل والسائل في البراز سبباً للوفاة من الكوليرا وقد يتعدى هذا الفقدان 1 لتر/ساعة. فالغاية الأهم في المعالجة هي التعويض السريع للماء والكهارل والحفاظ على ضغط الدم الكهرلية الفموية والوريدية. ويُنقص إعطاء الدوكسيسيلين doxycycline باكراً من مقدار الإسهال ومدته على نحو هام ويُزيل الكائن الحي من البراز (وهكذا ينقص تلوث البيئة). ويمكن معالجة حملة المرض carriers بالدوكسيسيلين doxycycline بالقَم بجرعة مرتفعة لمدة 3 أيام. وقد يُعطى السيروفلو كساسين للكائنات الحية المقاومة.

النبيت المعوي *Suppression of bowel flora* يعتقد بعضهم أن كبتة مفيد في اعتلال الدماغ الكبدي hepatic encephalopathy. وهما يؤدي امتصاص منتجات التحطيم الجرثومي للبروتين (أمونيوم ammonium، الأمينات amines) في المعى إلى أعراض دماغية وحتى السبات coma. ويبعي إعطاء النيوميسين neomycin 6 غرام/يوم بأنبوب معدني في السبات الحاد؛ ويمكن للوقاية بإعطاء 1-4 غرام/يوم للمصابين بعدم تحمل البروتين الذين يفشلون في الاستجابة لتقييد النظام الغذائي للبروتين (راجع أيضاً اللاكتولوز lactulose، الفصل 31).

إزالة التلوث الانتقائية *Selective decontamination of the gut* من المعى تنقص من اختطار عدوى المستشفيات nosocomial من الكائنات الحية المعوية (تتضمن الفطريات) عند المرضى المنقوصين المناعة أو الخاضعين للعناية المكثفة (التهوية الميكانيكية). ويكتنف التدبير العلاجي الأشيع توليفات من مضادات المكروبات (أي الفراميسيتين fram-cetin، والكوليسيتين colistin، والنيسيتين والأمفوتريسين).

⁷ كانت ماري مالون Mary Mallon ("تيفية ماري Typhoid Mary") أشهر حامل للمرض carrier، والتي عملت كطباخة في نيويورك، في الولايات المتحدة الأمريكية، واستعملت أسماء راقية متنوعة وانتقلت بين أسر عديدة مختلفة. وسُيبت 10 فاشيات على الأقل مع 51 حالة حُمى تيفية و3 وفيات وقد وُضِعَتْ في الحجر detention 23 عاماً لحماية الناس.

عدوى مجموعة. يجري تسريع إزالة العدوى بواسطة حجم البول (أكثر من 1.5 لتر/يوم) وبالتبول المتكرر. تقع المعالجة الدوائية لعدوى السبيل البولي في تصنيفات عديدة هي:

عدوى السبيل البولي السفلي

Lower urinary tract infection

عادةً ما تكون المعالجة البدئية بالسيفالوسبورين الفموي مثل السيفالكسين، أو التريميثوبريم، أو أموكسيسيلين أو كواموكسيكلاف مُرضية، مع أن معدلات المقاومة الحالية 20 - 50% بين الممرضات الشائعة تجاه التريميثوبريم والأموكسيسيلين مما يقلد من قيمتهما في المعالجة التجريبية empirical. وعادةً ما ينبغي استمرار المعالجة لمدة 3 أيام وقد تحتاج للتعديل بعد معرفة نتائج الحساسية الجرثومية.

عدوى السبيل البولي العلوي

Upper urinary tract infection

قد يترافق التهاب الحويضة والكلية pyelonephritis احاد مع إتان الدم septicaemia ويُصحح بالبدء بالجنتاميسين مع الأموكسيسيلين وريدباً أو السيفوتاكسيم بالوريد، وحيداً كديل. ويوصى بالسيروفلوكساسين أو النورفلوكساسين norfloxacin لمدة أسبوعين عندما تُعد المعالجة بالفم مناسبة. إن هذه عدوى بالمادة الكلوية ولذا تحتاج إلى تراكيز دموية وبولية كافية.

العدوى الراجعة للسبيل البولي

Recurrent urinary tract infection

الهجمات التي تحدث سريعاً مع الكائن الحي نفسه قد تنكس مما يشير إلى فشل إزالة العدوى الأصلية. أما الهجمات التي تحدث في فواصل زمنية أطول والناجمة عن أعماط جرثومية مختلفة فيمكن اعتبارها عودة العدوى reinfection، وغالباً جداً ما تكون عدوى واردة من الجلد العجاني perineal. وينبغي أن تتعلب المساقات القصيرة المتكررة من مضادات المكروبات على معظم العدوى الراجعة recurrent، وعندما تقتل هذه المساقات، تُعطى معالجة بجرعة عالية لمدة 7 - 14 يوم، وقد يلزم الأمر إلحاقها بجرعة واهية منخفضة ومستمرة.

غير القابلة للامتصاص و(السيفوتاكسيم) بالوريد لإنقاص عدد العصيات السلية الغرام والخمائر yeasts مع الإبقاء على البيت اللاهوائي الطبيعي. والبديل هو إعطاء السيروفلوكساسين منفرداً.

التهاب الصفاق peritonitis هو عدوى مختلطة عادةً ويجب أن يُضَع اختيار مضاد المكروب في الحساب القولونيات، واللاهوائيات والعقديات؛ وإن توليفة الجنتاميسين ونزليل البنسلين مع المرونيدازول، أو المرونيم meropenem مفرداً، تُعد ملائمة عادةً. وقد يُطلَب النرح الجراحي للتحصينات الصفاقية والخراجات عادةً.

الوقاية الكيميائية في الجراحة: راجع الفصل 11.

التهاب القولون المرافق للمضادات الحيوية. الفصل 11.

عدوى السبيل البولي

Infection of the urinary tract

(باستبعاد العدوى المنقولة جنسياً)

تتضمن الممرضات الشائعة:

- الإشريكية القولونية (الأشجع في جميع مجموعات المرضى).
- أنواع المتقلبة *Proteus spp*.
- أنواع الكليسيلا *Klebsiella spp*.
- الإمبريات *Enterobacteriaceae* الأخرى.
- الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*.
- أنواع المكورة المعوية *Enterococcus spp*.
- العنقودية الرمامية *Staphylococcus saprophyticus*.

يميل المصابون بشنوذ السبيل البولي الشاذ (ومثل ذلك، الحصيات الكلوية، ضخامة البروستاتة، إكثان indwelling القشاطر البولية) إلى العدوى بأكثر أنواع النبيت المكروبي انقاوم لمضادات المكروب. ويُعد استعراق الكائن الحي المسبب وحساسيته للأدوية هامة بسبب وجود مجال من الكائنات الحية وانتشار الذراري المقاومة.

قد تكون الجرعة المنخفضة فعالة لعدوى السبيل البولي السفلي، حيث يتركز الكثير من مضادات المكروب في البول. أما عدوى المادة الكلوية فتتطلب الجرعات اللازمة لأي

العدوى اللاأعراضية (البيلة الجرثومية اللاأعراضية)

Asymptomatic infection ("asymptomatic bacteriuria")

قد توجد هذه العدوى في الاختبار الروتينسي للبول عند المرأة الحامل أو عند المصابين بالشذوذات البنيوية المعروفة في السبيل البولي. وتوضّح مثل هذه العدوى تكرار التبول أو سلسه عند المسير. ويجب إعطاء مضاد المكروب الملائم، الذي نختاره على أساس اختبارات الحساسية، لمدة 7 - 10 أيام على نحو طبيعي. ويُحبذ الأموكسيسيلين أو السيفالوسبورين في الحمل، على الرغم من إمكانية استخدام التترافورانتوين nitroforantoin عندما لا تكون الولادة وشيكة.

التهاب البروستاتة Prostatitis

تُعَدّ العصيات bacilli الهوائية السلبية الغرام من العوامل الإمبراضية الأشيع هنا، على الرغم من إمكانية اكتشاف المتدثرة Chlamydia. وكثيراً ما يستخدم الكينولون مثل السيروفلوكساسين، مع أن التريميثوبريم أو الأريثروميسين فعالان أيضاً. تنفذ هذه الأدوية إلى البروستاتة بتركيز كاف لأنها ذوابة في الشحم؛ قد يكون توليفها مفيداً. وغالباً ما تكون الاستجابة لمساق قصير ومفرد جيدة، ولكن الرجعة recurrence شائعة، ويعدّ المريض شافياً فقط عندما يتحرر من الأعراض بدون اللجوء إلى مضادات المكروبات لمدة عام. وغالباً ما تعطى معالجة بالفم لمدة أربع أسابيع من أجل المحجمات المعادة.

الوقاية الكيميائية Chemoprophylaxis

كثيراً ما يُباشَر بالوقاية الكيميائية عند المرضى المؤهين للوبات الراجعة أو السورات الحادة من العدوى المتعدرة الاستئصال. وقد بقي هذا من الضرر الكلوي المتقدم عند الأطفال الذين يوجد لديهم بيلة جرثومية لأعراضية أثناء التحري الروتينسي. ويُعدّ التترافورانتوين (50 - 100 ملي غرام/يوم)، أو حمض الناليديكسيك nalidixic acid (1.0 - 0.5 غرام/يوم) أو التريميثوبريم (100 ملي غرام/يوم) مُرضياً. ويفضل إعطاء الأدوية كجرعة فموية مفردة مساءً.

سَلّ السبيل التناسلي البولي Tuberculosis of the genitourinary tract يُعالج وفقاً للمبادئ الموصوفة للعدوى

الرئوية.

الأدوية الخاصة بعدوى السبيل البولي

SPECIAL DRUGS FOR URINARY TRACT INFECTIONS

تُستخدَم مضادات المكروبات العامة لعدوى السبيل البولي وهي موصوفة في مكان آخر. وتُستخدَم بضعة عوامل خصوصية لعدوى السبيل البولي:

التتروفورانتوين Nitrofurantoin هو مضاد مكروبات تخليقي وفعال ضد معظم المُمرضات البولية باستثناء الزوائف pseudomonas. ويمتص جيداً من السبيل المعدي المعوي ويتركز في البول (العمر الصفي 1 ساعة)؛ ولكن تركيزه البلازمي منخفض جداً لمعالجة عدوى النسيج الكلوي. ويُنقَصُ إطراره بوجود القصور الكلوي، مما يجعل الدواء أكثر سمية وأقل فعالية. إنَّ الاستخدام الرئيسي للتتروفورانتوين الآن هو للوقاية. وتتضمن آثاره الجانبية الغثيان والقيء (وتنخفض جداً مع المستحضر البوليوري الكروي macro-crystalline) والإسهال. ويحدث الاعتلال العصبي المحيطي ولا سيما عند مرضى الاعتلال الكلوي الحاد، حيث يُعدّ الدواء مضاد استطباب لديهم. تنضمّ التفاعلات الأرجية الطفح urashes، والشرى urticaria المُعمَّم والارتشاح الرئوي pulmonary infiltration مع التصلد consolidation الرئوي أو الانصباب الجنسي pleural effusion. ويُعدّ مأموناً أثناء الحمل، باستثناء الفترة المحيطة بالولادة حيث قد يُسبب انحلال دم عند الولدان، ويجب تجنيه عند المصابين بعَوَز نازعة هيدروجين العلوكونز -6 فسفات أي عوز G6 PD (راجع الفصل 7).

حمض الناليديكسيك Nalidixic acid: راجع الفصل 12.

عدوى السبيل التناسلي

Genital tract infections

يُعطى الوصف العام بالشرائح التقليدية فيما بعد، ولكن تُعدّ المعالجة امتيازاً على نحو متزايد للمختصين، الذين يعطون النتائج الأفضل، كما هي الحال عادةً. ويُنصح القراء المهتمين بالعودة إلى نصوص متخصصّة specialist texts. العدوى

التتراسيكلين أو الازيتروميسين azithromycin بالفم فعلاً.

المرض الإنتهابي الحوضي

Pelvic inflammatory disease

تُكتَف بضع مُمرِضات تنصم المتدثرة الحشرية، والنيسرية البنية والمفطورة الشرية *Mycoplasma hominis*. وقد توجد عدوى إضافية superinfection بجراثيم المعى وجراثيم أخرى في السيل السولي التناسلي urogenital. وعادةً ما تتطلب توليفاً من مصادات المكروبات مثل، المروبيدازول مع الدوكسيسيكليين doxycycline بالفم.

الزهرى (الإفرنجي) SYPHILIS

تُعرف اللولبية الشاحبة *Treponema pallidum* بأنه حساسة للينسين بدرجة متفاوتة.

يُعالج الزهرى الأولي والثانوي primary and secondary syphilis على نحو فعال بواسطة بسزِيل البنسلين أو بروكائين البنسلين procaine penicillin بالعضل، يوماً لمدة 10 - 21 يوم. ويمكن استخدام التتراسيكلين أو الازيتروميسين فموياً للمرضى المتأرجحين من البنسلين.

ينبغي أن يتلقى الزهرى الثالثي Tertiary syphilis المعالجة نفسها، مع التأكيد على استمرارها لمدة 3 أسابيع.

وينبغي معالجة الزهرى الخَلقي Congenital syphilis عند الولدان ببسزِيل البنسلين 10 أيام على الأقل. ويؤيد بعضهم معالجة المرأة الحامل المصابة بالزهرى مثل معالجة الزهرى الأولي primary، في كل حمل، لدراء جميع المخاطر عن الأطفال. ويفضل إعطاء المعالجة بن الشهر الثالث والسادس، إذ حمة احتطار الإجهاض إذا ما أعطيت باكراً.

نتائج معالجة Results of treatment الزهرى بالبنسلين ممتازة. ولا بد من متابعة جميع الحالات لمدة 5 سنوات إن أمكن.

يمكن حدوث تفاعل هرِكْسهايمر Herxheimer reaction (أو تفاعل ياريس - هرِكْسهايمر Jarisch-Herxheimer) بواسطة السيتركسين cytisine (عامل نخر الورم tumor necrosis factor على نحو رئيسي) المطلق عقب القبل الجنسي

المنقولة جنسياً هي متعددة وشائعة. ويقوم التحري عن المخالطين contacts بدور حيوي في السيطرة على الانتشار وإنقاص عودة العدوى.

داء السيلان GONORRHOEA

تزايد الآن مشكلات مقاومة النيسرية البنية *Neisseria gonorrhoeae* مركبات بيتا لكتام B-lactam وللكينولون quinolone. وسيعتمد اختيار الدواء الخاص على اختبار الحساسية ومعرفة طُرُز المقاومة في التوضعات الجغرافية المختلفة. وتتطلب المعالجة الفعالة تعريض الكائن الحي لفترة وجيزة إلى تركيز مرتفع من الدواء. إن التدابير العلاجية بالجرعة المنفردة عملية وهي مرغوبة بوضوح لأسباب اجتماعية، وتتضمن الامتثال والمطاوعة compliance. والمناهج العلاجية التالية فعالة:

العدوى الشرجية التناسلية غير المصحوبة بمضاعفات Uncomplicated anogenital infections الأموكسيسيلين مع البروسيد بالفم؛ ويمكن استخدام السبكتينوميسين spectinomycin بالوريد، والسيفوتاكسيم بالعضل، أو السيروفلو كساسين بالفم من أجل المرضى المتأرجحين بالبنسلين.

داء السيلان البلعومي Pharyngeal gonorrhoea يستجيب على نحو أقل فعالية، ويوصى بالسيفوتاكسيم cefotaxime في العضل.

العدوى المُختلطة Coexistent infection كثيراً ما توجد المتدثرة الحشرية *Chlamydia trachomatis* مع النيسرية البنية *Neisseria gonorrhoeae*؛ ويعالج التهاب الإحليل بالمتدثرة بالتتراسيكلين فموياً لمدة 7 أيام أو الجرعة الفموية المفردة من الازيتروميسين azithromycin 1 غرام.

التهاب الإحليل بغير المكورات البنية

Nongonococcal urethritis

تنجم معظم من حالات التهاب الإحليل القيحي الحالي من المكورات البنية عن المُمرِضات المنقولة جنسياً، وهي عادةً المتدثرة الحشرية *Chlamydia trachomatis* وكثيراً ما تكون المُؤَزَة الحَالَة لليروريا *Ureaplasma urealyticum*. ويُعدّ

الموضعي الذي يقدم البديل.

التهاب المهبل بالبيض *Candida vaginitis*، والتهاب
المهبل بالمشعرات *Trichomonas vaginitis*: راجعهما في
الفصل 14.

عدوى العظام والمفاصل

Infection of bones and joints

التهاب العظم والنقي *Osteomyelitis* قد يكون حاداً أو
مزماً وتأتي الجراثيم المُسببة من مجرى الدم أو تُغرس مباشرةً
(من خلال الكسر المفتوح، أو العدوى الموضعية المزمنة في
نسيج موضعي، أو العملية الجراحية). وتُعد العقودية الذهبية
الجراثيم المزعزعة الأشيع عند جميع مجموعات المرضى ولكن
المستدمية النزلية كثيراً ما تُشاهد عند الأطفال (نقصت كثيراً
الآن بواسطة لقاح المستدمية النزلية غط Hib vaccine B)
وأشيع السالمونيلا في المناطق المدارية *tropics*، وكثيراً ما
يُكتف التهاب العظم والنقي في الأطراف السفلى (ولاسيما
عندما توجد عدوى جلدية مزمنة مستبطنة لدى المسنين)
اللاهوائيات المُجترية (كأنواع العصوانية *Bacteroides*
والقولونيات *coliforms*).

ينبغي بذل جهود شاقة للحصول على العظم من أجل
الزرع لأن المزارع السطحية والجيبية *sinus* ضعيفة التكهن
بالنبت *flora* المستبطن، ويتطلب التهاب العظم والنقي المزمن
معالجة مطوّلة (عادةً لمدة 6 - 8 أسابيع، وكثيراً ما تكون
أطول). وتحسّن نتيجة التهاب العظم والنقي المزمن عندما
يمكن إزالة العظم الميت جراحياً.

يُستدل على تحديد المعالجة من نتائج الزرع ولكن تتضمن
التدابير العلاجية الشائعة الاستخدام الفلوكلوكساسيلين
floxacin مع حمض الفوسيديك أو بنونه *fusidic acid*
(العقودية الذهبية)، أو السيوفوناكسيم أو كمو أموكسيسلاف
co-amoxiclav (عند الأطفال)، والسيروفلوكسامين
(للقولونيات). وقد تُفي المسافات العلاجية القصيرة (3 أسابيع)
لتهاب العظم والنقي الحاد.

التهاب المفاصل الإنتاني *Septic arthritis* يُعدّ طارئةً

massive للمترويات *spirochaetes*. ويتعلّى هذا التفاعل
بالسحونة *pyrexia*، وتُعدّ شائعاً في خلال الساعات القليلة
للحقن الأول للبسيلين، وتتضمن الملامح الأخرى للتفاعل
تسرّع القلب، والصّداغ، والألم العضلي *myalgia* والورعكة
malaise، وتلدوم ليوم تقريباً. ولا يمكن تجنب هذا التفاعل
بإعطاء جرعات تدريجية من البسيلين. قد يفي الريدنيزولون
prednisolone من هذا التفاعل وربما ينبغي إعطاؤه عندما
يكون التفاعل سطرّاً كأن يكون المريض مصاباً بالتهاب الأبر
الزهري مثلاً *syphilitic aortitis*.

القُريح CHANCROID

يستجيب العامل المُسبّب، وهو المستدمية الدوكرية
Haemophilus ducreyi، طبيعياً للإريثرومايسين لمدة 7 أيام أو
لجرعة مفردة من السيفترياكسون أو الأزثروميسين *azithromycin*.

الورم الحبيبي الأربي GRANULOMA INGUINALE

تُعالج عدوى المُغمّمة الورمية الحبيبية بالأميسيلين أو
كوتريموكسازول أو التراسيكلين لمدة أسبوعين.

التهاب المهبل الجرثومي (التهاب المهبل الجرثومي، التهاب المهبل اللاهوائي)

BACTERIAL VAGINOSIS (BACTERIAL VAGINITIS, ANAEROBIC VAGINOSIS)

يعد التهاب المهبل الجرثومي شكلاً شائعاً من السيلان
المهلي الذي لا يمكن عزل المشعرة المهلية *Trichomonas*
vaginalis ولا عزل المُبيض البيضاء *Candida albicans* منه
ولا توجد فيه خلايا التهابية. توجد بيئة على ترابط الحالة مع
السو الرائد لضع مُطاعِمات *commensals* في المهبل تتضمن
الفاردنريّة المهلية *Gardnerella vaginalis*، وهي عصيات
ملتوية سلبية الغرام، والكائنات الحية اللاهوائية، ولاسيما
جنس العصوانية *Bacteroides* genus، وتكون الأخوة
مسؤولة عن الرائحة السمكية المُحيرة للمفرغات المهلية.
تستجيب هذه الحالة جيداً إلى جرعة فموية مفردة مقدارها 2
غرام من الكلينداميسين *clindamycin*.

كلا الحالين. وقد تُعطى المرأة الحامل أو المرضعة الإريثروميسين المجموعي. وينبغي معالجة رَمَد ophthalmia الوليد بالإريثروميسين المجموعي والتتراسيكلين موضعياً. التهاب القرنية الحلقي *Herpes keratitis* (راجع الفصل 14). يجب تجنب وضع الكورتيكوستيرويد على العين؛ إذ يُستثار المرض ويمكن أن ينتج العمى الدائم.

العدوى المتفطرية

Mycobacterial infections

PULMONARY TUBERCULOSIS السل الرئوي

حوّلت المعالجة الكيميائية السُلّ (التدرن) من مرض يحدث للعجز وقتل غالباً إلى مرض يحصل فيه الشفاء 100% تقريباً؛ مع أن الطائفة الحديثة للدراري المتفطرة السلية *Mycobacterium tuberculosis* المقاومة لتعدد الأدوية (MDRTB) في الدول النامية تشوّش هذه الرؤية المثالية. كانت المعالجة الكيميائية مديدة سابقاً، ولكن الفهم الأفضل لطُرُز فاعل الأدوية المضادة للسُلّ أعقبه تطوير تدابير تجميرية فعالة قصيرة الأمد.

مبادئ المعالجة المضادة للسُلّ

principles of antituberculosis therapy

- يجب قتل العدد الضخم من العصيات bacilli المتكاثرة بنشاط: ويقوم الأيزونيازيد *isoniazid* بإغجاز ذلك.
- عالِج الصّوامِد *persists*، أي، العصيات ذات السيادة الجزئية *semidormant* التي تُستَقَلَب على نحو بطيء أو متقطع: يُعد الريفامبيسين *rifampicin* والبيرازيناميد *pyrazinamide* الأكثر فعالية.
- امنع طائفة مقاومة الدواء بالمعالجة المعددة لكبح طوافر *mutants* مقاومة الدواء المفرد التي قد توجد حديثاً أو تنبعت أثناء المعالجة من جميع المجتمعات الجرثومية الضخمة: يفضل كل من الأيزونيازيد والريفامبيسين.
- تُستعمل تركيبات توليفية لتأكيد عدم حدوث الامتثال الضعيف، التي تتلوها المقاومة الدوائية في المعالجة الأحادية.

طبية إذا ما أردنا المحافظة على وظيفة جيدة للمفصل. وتُعَدّ العقودية الذهبية المُمرض الأشيع، ولكن قد يُكتَنَف مجالٌ عريضٌ جداً من الجراثيم أيضاً يتضمن القولونيات العقدية والنسرية. يسمح شفت المفصل بتشخيص ميكرو بيولوجي نوعي، وبالتفريق عن الأسباب اللاعدوانية كالتهاب الزليل البلوري *crystal synovitis*، وله منفعة علاجية لمفصل الورك مثلاً حيث يوصى بالنزح *drainage* المنهجي. أمّا المعالجة البديئة فهي مثل التهاب العظم والنقي المزمن

عدوى العين Eye infections

العدوى السطحية *Superficial infections*، تعالج الناجمة عن أنواع من الكائنات الحية بالكلورامفينيكول، وحمض الفوسيديك، والفراميسيتين *framycetin*، والجنتاميسين، والسيروفلوكساسين، أو الأوفلوكساسين *ofloxacin* أو اليومييسين في قطرات أو مراهم. يستخدم السيروفلوكساسين، أو الأوفلوكساسين، أو الجنتاميسين أو التريبراميسين *tobramycin* للروائف الرنجارية *Pseudomonas aeruginosa*، وحمض الفوسيديك للعقدودية الذهبية على نحو رئيسي. وغالباً ما تحتوي المستحضرات الهيدروكورتيزون أو الريدنيزولون، ولكن الستيرويد يُقَتَّع تقدّم العدوى، وينبغي تطبيقه مع مضاد الميكروبات، وقد يسوء المرض بالنسبة للكائن الحي المقاوم (جرثومة أو فيروس) بكبت الانتهاب الدفاعي. تُستخدم الوقاية الكيميائية بلون الكورتيكوستيرويد للوقاية من العدوى الجرثومية الثانوية في التهاب الملتحمة *conjunctivitis* الفيروسي. وقد يُعطى نوع من المضادات الحيوية حقناً مباشراً في غرف *chambers* العين لمعالجة التهاب باطن المقنة *endophthalmitis* الجرثومي.

التهاب الملتحمة المتدفري *Chlamydial conjunctivitis*

تُعَدّ الأنماط المصلية التناسلية *genital serotypes (K-D)* للكائن الحي، في العالم المتطور، مسؤولة ويُحافظ على المستودع *reservoir* ونقل العدوى من خلال التماس الجنسي. غالباً ما يتسبب الحشر *trachoma* الوبائي في الدول النامية بالأنماط المصلية A, B, C. ويُعَدّ التتراسيكلين بالفم فعالاً في

ولاسيما في العالم النامي، فلم تُبرهن المعالجة بالإشراف المباشر *directly observed therapy (DOT)* بأنها تُحسّن معدلات النكس *relapse* في كثير من التجارب، وهذا مدعاة للدهشة. يُفترض بالمعالجة التوليفية أن تُحسّن الإمتثال والمطوعة؛ تتضمن بعض التوليفات المستخدمة *Rifater* (الريفامبيسين)، والأيزونيازيد، والبيرازيناميد، و *Rifinah* أو *Rimactazid* (الريفامبيسين مع الأيزونيازيد).

المشكلات الخاصة Special problems

الكائنات الحية المقاومة Resistant organisms تحدث مقاومة بدئية عند حوالي 4% من الكائنات المعزولة *isolated* في المملكة المتحدة، وعادةً تجاه الأيزونيازيد. ينبغي معالجة السلّ المقاوم لتعدد الأدوية، أي المقاوم للريفامبيسين والأيزونيازيد على الأقل، ثلاث أدوية أو أربعة من التسي تُعدّ الكائنات الحية حساسة لها، وينبغي أيضاً أن تستغرق المعالجة مدة 12 - 24 شهراً بعد أن تصبح المزارع سلبية. وتتطلب معالجة مثل هذه الحالات تدبيراً علاجياً ماهراً. غالباً ما تُعدّ المتفطرة اللانموزجية مقاومة للأدوية المعيارية؛ وتعدّ فروعها *virulence* وضيفة ولكن يمكنها إحداث عدوى خطيرة عند الموصى المنقوصي المناعة الذين قد يستجيبون على الكلاريثروميسين *clarithromycin* أو الكينولون مثلاً، وغالباً لتوليفة منهما.

قد تكون الوقاية الكيميائية إحدى اثنتين:

- **أولية primary**، أي إعطاء الأدوية المضادة للسل للأفراد غير المنعدين ولكنهم مُعرّضون، وقُلما تكون مُررة، أو
- **ثانوية secondary**، وهي معالجة الأفراد المعدين ولكنهم بدون أعراض *symptoms*، مثل المخالطين المعروفين للمرضى والذين يُطوّر تفاعل السلّ الإيجابي. وقد تدر الوقاية الكيميائية الثانوية عند الأطفال دون عمر 3 سنوات لأن لديهم اختطار مرتفع للمرض المُنتشر *disseminated*؛ وقد يُستخدم الأيزونيازيد منفرداً لمدة 6 شهور بسبب وجود اختطار قليل من طارقة الكائنات الحية المقاومة حيث يكون عبء الكائن الحي وضيفاً.
- الحمل *Pregnancy*. لا يجب قطع المعالجة الدوائية أو

تستعمل معظم التدابير الحديثة طوراً بدئياً من إعطاء ثلاث أدوية على الأقل لإنقاص العبء الجرثومي بالسرعة الممكنة (لمدة شهرين عادةً)، متبوعة بطور الاستمرار بإعطاء دوائين عادةً ولمدة 4 شهور.

تتضمن جميع نظم التحريم القصيرة الأمد *short-course regimens* الأيزونيازيد، والبيرازيناميد، والريفامبيسين. ولقد وجد بعد التجارب السريرية المكثفة أن الأمور الثلاثة التالية مُرضية:

1. التدبير بدون إشراف للتحريم اليومي الذي يتضمن الأيزونيازيد والريفامبيسين لمدة 6 شهور، مع البيرازيناميد في الشهرين الأولين.
2. التدبير تمت الإشراف اليومي (مراقبة مباشرة) للمرضى الذين لا يمكن التعويل عليهم في مطوعة المعالجة والامتثال لها التسي تتضمن تحريم الأيزونيازيد والريفامبيسين ثلاث مرات أسبوعياً لمدة 6 شهور، مع البيرازيناميد في الشهرين الأولين (يعطى الأيزونيازيد والبيرازيناميد بجرعة أكبر من حالة التدبير بدون إشراف).
- ينبغي إضافة الإيثامبوتول *ethambutol* بالعم أو الستربتوميسين بالعضل أثناء الشهرين الأولين عندما يرحح وجود كائنات حية مقاومة للدواء، أو عندما يكون المريض مُعتلاً على نحو وحييم مع آفات ناشطة وشاملة.
3. التدبير الأرخص الذي ما زال فعالاً، ومُحتذاً في بعض الدول، يتضمن إعطاء يومياً تحت الإشراف للأيزونيازيد، والريفامبيسين، إما مع الإيثامبوتول أو مع الستربتوميسين لمدة شهرين متبوعة بستة شهور من الإعطاء اليومي بدون إشراف للأيزونيازيد والثياسيتازون *thiacetazone*.

تُعد جميع التدابير فعالةً بدرجة مرتفعة، وتبلغ معدلات النكس 1-2% عند من يستمرون لمدة 6 شهور؛ حتى عند المرضى الذين يحملون هذه التدابير بعد 4 شهور، يمكن توقع معاودة السل لديهم بنسبة 10-15% فقط. وقُلما تشأ مقاومة دوائية مع أي من هذه التدابير.

على الرغم من كون الإمتثال *compliance* معيّناً غالباً بالمعالجة الدوائية المتعددة التسي تُعطى لفترات طويلة،

تعرضهم، وتكثف عدواهم عادة أعداداً ضخمة من العصيات الدرنية tubercle bacilli (الداء العديد العصيات)، والمصابون بالإيدز AIDS أكثر ميلاً للعدوى بالذراي المقاومة للمضادات الحيوية. وعادة ما يبدأ بأربع أدوية على الأقل، ويُعزل المرضى حتى الحصول على النتائج الباكترولوجية وعند إظهارهم تحسناً سريرياً. وعندما تُبرهن العدوى على اكتناف متعطّرات حساسة للمضادات الحيوية، يمكن استمرار المعالجة بالتدبير الملائم لمدة 6 شهور مع المتابعة الحريصة. قد تحدث مشاكل خصوصية من التأثيرات المتعددة الأدوية أثناء المعالجة بمضادات السل لدى المرضى الذين يعالجون بمضادات الفيروس القهقري antiretroviral.

الأدوية المضادة للسل

ANTITUBERCULOSIS DRUGS

الإيزونيازيد Isoniazid

يُعدّ الإيزونيازيد (INH, INAH, هيدرازيد حمض الإيزونيكوتينيك isonicotinic acid hydrazide) فعالاً على نحو انتقائي ضد المتطفرة السلية لأنه يمنع تخليق المكونات المفيدة للجدران الخلوية المتفطرية. ولذا فهو مبيد جرثيم bactericidal ضد العصيات الفعالة المتعددة الأدوار (سواءً ضمن البلاعم macrophages أم في المقرات خارج الخلوية) ولكنه كايح جرثيم bacteriostatic ضد العصيات اللامقسمة؛ ويمتلك فعالية قليلة ضد الجرثيم الأخرى أو لا يمتلك أي فعالية. يُمتص الإيزونيازيد جيداً من السيل الهضمي ويُوزع خلال ماء الجسم، عابراً الحوازل barriers السليحية بسرعة ويدخل إلى السائل النخاعي. ويبقى إعطاؤه دائماً في حالات وجود احتطار حاص من التهاب السحايا (السلّ الدُخني miliary tuberculosis والعدوى الأولية). تُزال فعالية الإيزونيازيد مع مجموعة الأسيتيل ويُوزع معدل هذا التفاعل على نحو ثنائي الدارج bimodally (راجع علم الوراثة الدوائي Pharmacogenetics). إن العمر النصف ساعة واحدة عند سريعي الأستلة و4 ساعات لدى البطيئين؛ ويُعدّ التركيب البلازمي لحالة الثبات عند سريعي الأستلة أقل من نصف ما هو عليه بطيئي الأستلة، ولكن الجرعات القموية المعيارية

تأخيرها أثناء الحمل. بناءً على المبدأ العام لتقليل تعرض الحثين، يُعدّ المساق العلاجي لثلاث أدوية معيارية، ولمدة 6 شهور (رقم 1 أعلاه) هو الأفضل. ينبغي استبعاد الستربتوميسين من أي تدبير (خطر تضرر العصب القحفي الثامن للحثين).

السلّ اللاتنفسي Nonrespiratory tuberculosis. إن مبادئ المعالجة، أي اتباع المعالجة المتعددة والمطوّلة، مشابهة لمعالجة السل التنفسي. ولكن تكون المعالجة ضرورية الآن في حالات قليلة فقط. وينبغي في هذه الحالات القليلة البدء بالجراحة أولاً ثم تتبعها الوقاية الكيميائية. قد لا تنجح الأدوية للكثير من آفات السل المزمن نسبياً كنتيجة لعدم توعية avascularity النسيج المحيط؛ كثيراً ما ينبغي أن تكون المعالجة مطوّلة والجرعات عالية high، لاسيما مع عدم إمكانية إزالة النسيج المتضرر بالجراحة، مثل سلّ العظام.

سلّ السحايا Meningeal tuberculosis. لا بدّ من استعمال الإيزونيازيد والبيرازيناميد اللذين ينفذان جيداً إلى السائل النخاعي CSF. يدخل الريفاميسين كثيراً إلى السحايا الملتبته، لكن نفاذيته إلى السحايا غير الملتبته تكون أقل من ذلك، والتدبير الفعال هو الأيزونيازيد، والريفاميسين، والبيرازيناميد، والستربتوميسين. قد تحتاج المعالجة الاستمرار لدى أطول بكثير من المقرر العلاجي القصير الأمد الحديث الخاص بالسل الرئوي.

الستيرويد الكُظري والسلّ Adrenal steroid and tuberculosis. قد يُعطى الكورتيكوستيرويد في السل الرئوي للمرضى الملتحلين على نحو وحييم. فهو يُنقص تفاعل الإصابة في الجسم تجاه البروتين السليّ tuberculoprotein ويوفر الوقت للمعالجة الكيميائية في ممارسة التأثير. ويجعل المريض يشعر بتحسن سريع جداً. وفي غياب المعالجة الكيميائية الفعالة، فإن الستيرويد الكُظري يسبب إمتداد السلّ، فما ينبغي استخدامه مفرداً أبداً، لمعرض آخر مثلاً، عندما يُشتبه بالسلّ.

السل عند المنقوص المناعة Tuberculosis in the immunocompromised. يتطلب المصابون بنقص المناعة تدابير خاصة بسبب إمكانية عدواهم على نحو أسرع عند

للمكروب. وتتضمن الاستخدامات الأخرى الجذام (leprosy)، وداء الفيلقية Legionnaires' disease (مع الإريثروميسين أو السيروفلوكساسين)، وفي الوقاية الكيميائية من التهاب السحايا بالمكورة السحائية، والعدوى الوخيمة بالعقودية (مع الفلوكلوكساسيلين أو الفانكوميسين). يُحتسَن الريفامبيسين جيداً من السبيل المعدي المعوي. ويتعدّد جيداً إلى معظم النسخ. ويُعدّ دحوله إلى السائل السحائي CSF كافياً للمحافظة على تراكيز علاجية بالجرعات العموية الطبيعية عندما تكون السحايا ملتهبة، ويختفي هذا الدحول مع اختفاء الالتهاب في خلال شهر أو شهرين.

تأخذ عودة الدوران المعوي الكبدية دورها، ويُزال حوالي 60% من الجرعة المفردة فعلياً مع البراز؛ ويحدث إخراج بولي للدواء غير المتبدّل unchanged أيضاً. يبلغ العمر النصفى 4 ساعات بعد الجرعة اليدوية، ولكنه يقصّر مع إعادة التجرع لأن الريفامبيسين مُحَرَّضٌ إنزيمي فعال جداً ويزيد استقلال ذاته (واستقلاب العديد من الأدوية الأخرى، راجع ما سيأتي).

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. نادراً ما يسبب الريفامبيسين أي سمية خطيرة. تتضمن التفاعلات الضائرة الاحمرار والحكة مع طفح rash أو بدونه، ونقص الصفيحات الدموية thrombocytopenia. وقد يحدث ارتفاع في البيليروبين البيلارمي والإنزيمات الكبدية عند بدء المعالجة وغالباً ما تكون عابرة ولا تدعو لإيقاف الدواء؛ ومع ذلك فقد حدث التهاب كبد قاتل. ويجب فحص وظيفة الكبد قبل بدء المعالجة وأثناء الشهور القليلة الأولى من المعالجة على الأقل. وإن التجرع المتقطع، أي الأقل من مرتين أسبوعياً، إما كجزء من التدبير أو بسبب الامتثال الضعيف، يُقرّر حلوله، تأثيرات مُعيّنة ربما تمتلك أساساً مناعياً، وهي، المتلازمة المشابهة للسرلة الواعدة influenza-like syndrome (الوعكة malaïse)، الصداع والحمى، وقصّر النَّفَس والأزيز (wheezing)، وقر الدم الانحلالي الحاد ونقص الصفيحات الدموية والفشل الكلوي الحاد مع انحلال الدم في كثير من الأحيان. يُعدّ تصبُّغ البول بالأحمر وكذلك الدموع والبلغم، مشعراً مفيداً على

(300 ملي غرام/يوم) في التداير العلاجية اليومية تعطي تراكيز قاتلة للمتطفرة كافية في كلا المجموعتين

الآثار الضائرة Adverse effects. إن الإيزونيازيد جيد التحمل. وإن ضرر الكبد الأثر الضائر الأرحم الذي يترأخ من إرتفاع متوسط في إنزيمات الكبد إلى التهاب الكبد الوخيم والوفاة. وقد يحدث بالمسقلب (المستقلبات) المتفاعل كيميائياً، ومثال ذلك، أسيتيل هيدرازين acetyl hydrazine. تنشأ معظم الحالات في خلال الأسابيع الثمانية الأولى من المعالجة ويسغي رَصْد اختبارات وظائف الكبد شهرياً أثناء هذه الفترة على الأقل.

يُعدّ الأيرونياريد مضاهناً بنوياً للبريدوكسين pyridoxine ويُسرّع إطرأحه، والنتيجة الرئيسية لذلك هو اعتلال الأعصاب المحيطي مع اختلال numbness ونخر tingling القدم، ويكون الاكتشاف الحركي أقل شيوعاً. ويُعدّ الاعتلال العصبي أكثر تواتراً. عد بطيئي الأستلة، وسيُتحي التغذية، والمستن والمصابين بعدوى فيروس نقص المناعة البشري HIV، ومرض الكبد والكحولية alcoholism. وينبغي أن يتناول هؤلاء الأشخاص البريدوكسين 10 ملي غرام/يوم بالعم، الذي يقي من اعتلال الأعصاب ولا يتداخل مع التأثير العلاجي؛ ويُفضّل بعضهم إعطاء البريدوكسين لجميع المرضى. تتضمن الآثار الضائرة الأخرى الاضطرابات النفسية، وعدم التناسق incoordination، والتهاب العصب البصري والاحتلاجات.

يثبط الأيرونياريد استقلاب الفينيتوين phenytoin والكربامازيبين carbamazepine والإيثوسكسيميد ethosuximide، فيزيد من تأثيراتها.

الريفامبيسين Rifampicin

للفامبيسين فعالية مبيدة للجراثيم ضد العصبية السلية، مقارنة مع الإيرونياريد. ويستخدم أيضاً لمعالجة الجذام. يعمل بتشيط تخليق الرنا RNA، وتكون الجراثيم حساسة لهذا التأثير بتركيز أخفض بكثير من حساسة الخلايا الثديية؛ ويُعدّ فعالاً ولاسيما ضد المتطفرة التي يوجد نصعها ضمن خلايا. ولريفامبيسين مجال عريض من الفعالية المضادة

وتناول المريض للدواء. ويمكن للريفامبيسين أيضاً أن يسبب تصبعاً يرتقياً للعدسات اللاصقة اللينة soft contact lenses. **التأثيرات Interactions.** يُعدّ الريفامبيسين مُحَرِّضاً إنزيمياً قوياً ويسرّع استقلاب أدوية كثيرة جداً، تتضمن الوارفارين warfarin، وموانع الحمل الستيرويدية، والمسكنات المنومة narcotic analgesics، والعوامل المضادة للسكري الفموية، والعيتوين phenytoin والدايسون dapson. وقد تُطلَب زيادة مناسبة في مقدار الجرعات dosage وطرائق بديلة لمنع الحمل contraception لتعويض زيادة استقلاب الدواء (راجع أيضاً فرط جرعة الباراسيتامول، الفصل 15).

للريفامبوتين Rifabutin (العمر النصفى 36 ساعة) فعالية مشابهة وكذا التأثيرات الضائرة، ويستخدم للوقاية من عدوى المتفطرة الطيرية Mycobacterium avium عند مرضى الإيدز، وللمعالجة العدوى المتفطرة السلية وغير السلية بالتوليف مع الأدوية الأخرى.

الإيثامبوتول Ethambutol

يُعدّ الإيثامبوتول كابحاً للجراثيم bacteriostatic، يستخدم بالتزامن مع الأدوية الأخرى المضادة للسّل لتأجيل طارئة العصيات المقاومة أو منعها. يُمتَصَّ جيداً في السبيل المعدي المعوي وتحدث تراكيز فعالة في معظم أنسجة الجسم وتتضمن الرئة؛ يمكن أن تصل إلى السائل المخاعي CSF بما يكفي لتثبيط نمو المتفطرات في التهاب السحايا السّلي لكن لا تعبر كميات كافية إلى السائل المخاعي عندما لا تكون السحايا ملتهبة. يطرح على نحو رئيسي بطريق الكلية وبالإفراز النببي وكذلك بالترشيح الكبيبي (العمر النصفى 4 ساعات)؛ ينشأ نقص الجرعة عندما تكون وظيفة الكلية مُحْتَنَة.

الآثار الضائرة Adverse effects إنّ الإيثامبوتول غير سام نسبياً بالجرعات الفموية الموصى بها (15 ملي غرام/ كيلوغرام/ يوم) (مع مراعاة الوظيفة الكلوية المنقوصة). يُعدّ التهاب العصب البصري optic neuritis (الوحيد الجانب unilateral أو الثنائي bilateral) مشكلة رئيسية مسببة لنقصان حدة البصر، والعُتَمَات المركزية central scotomata، ونقصان الرؤية المحيطية أحياناً أيضاً وعمى الألوان بين الأحمر والأخضر. وتنعكس هذه التبدلات مع إيقاف المعالجة المعجالي؛ وقد يصير المريض أعمى إذا لم توقف المعالجة. ومن الحكمة ملاحظة أي قصة مرضية عينية وإجراء الاختبارات الأساسية للبصر قبل الشروع بالمعالجة بالإيثامبوتول. وينبغي

يشق البيرازيناميد من النيكوتيناميد nicotinamide ويُتَصَمَّن في تدابير توليفات الاختيار الأول لقدرته على إبادة الجراثيم احقمة داخل الخلايا، أي المتفطرات المستمرة الانقسام أو نصف الناحية semidormant، وغالباً ضمن الخلايا. ويعتمد عمله على نشاط البيرازيناميداز pyrazinamidase داخل الجراثيم التي تحوّل البيرازيناميد إلى حمض البيرازينويك pyrazinoic acid العقال؛ ويُعدّ هذا الإنزيم أكثر فعالية في البيئة الحمضية مثل داخل الخلايا. والدواء غير فعّال ضد المتفطرة الطيرية Mycobacterium bovis. يُمتَصَّ البيرازيناميد جيداً من السبيل المعدي المعوي ويُستَقَلَّب في الكبد، ويظهر القليل جداً من الدواء بدون تبدل unchanged في البول (العمر النصفى 9 ساعات). وتُعدّ تراكيزه في السائل المخاعي CSF متطابقة تقريباً مع تراكيزه في الدم، ولذا فالدواء ذو قيمة في التهاب السحايا السّلي. وتشير الخبرة في دول عديدة إلى أن البيرازيناميد مأمون الاستخدام أثناء الحمل.

البيرازيناميد Pyrazinamide

الآثار الضائرة Adverse effects. تتضمن فرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia والألم المفصلي arthralgia،

LEPROSY الجذام

إنّ المعالجة الفعالة للجذام معقّدة وتتطلّب خبرة كبيرة للحصول على أفضل النتائج. وتتطلّب مشكلات الجذام المقاومة الآن استخدام معالجة دوائية متعدّدة وتكتيّف ما يلي:

- للمرض القليل العصيات *paucibacillary*: الدابسون dapsone والريفاميسين لمدة 6 شهور.
- للمرض المتعدد العصيات *multibacillary*: الدابسون، والريفاميسين، والكلوفازيمين clofazimine لمدة سنتين. وقد تكون المتابعة لمدة 4 - 8 سنوات ضرورية.

الدابسون Dapsone. سلفون sulphone كايح للحراثيم bacteriostatic (متعلّق بالسلفوناميدات، ويعمل بالآلية نفسها، راجع الفصل 12)، ويُعدّ منذ سنوات عديدة الدواء المياري لمعالجة جميع أشكال الجذام. تسمّح المعالجة غير المنتظمة وفترتها غير الكافية بالدواء المفرد بطائرة المقاومة، الأولية والثانوية، لتصبح مشكلة رئيسية. ويستخدم الدابسون أيضاً لعلاج التهاب الجلد الهربسي الشكل dermatitis herpetiformis، ويُعطى من أجل التكتيسة الرونية الجحوجوية *Pneumocystis carinii* (البيريثامين pyrimethamine) للوقاية من الملاريا. يبلغ عمره النصفى 27 ساعة. وتتراوح الآثار الضائرة من أعراض معدية معوية إلى ندرة المحييات agranulocytosis، وفقر الدم الانحلالي والتفاعلات الأرجية المعمّمة التي تتضمّن التهاب الجلد التقشري exfoliative dermatitis.

الريفاميسين Rifampicin يُعدّ كايحاً للحراثيم (أنظر سابقاً) ومأموناً وفعالاً عند إعطائه مرة شهرياً. إن هذا الفاصل الطويل يجعل المراقبة المباشرة لإعطاء الريفاميسين معقولة، وهذا ما تتطلبه التدايب العلاجية السابقة.

الكلوفازيمين Clofazimine يمتلك فعلاً كايحاً للجذام leprostatic وتأثيراً مضاداً للالتهاب مما يقي من الحمى العقدية الجذامية erythema nodosum leprosum. ويسبب أعراضاً معدية معوية. ويحدث أيضاً تصبغ مُحَرّم في الجلد وأفات جلدية أخرى، وقد تستدسم شهراً بعد إيقاف تناول

عدم إعطاء الدواء للمرضى المنقوصي الرؤية أو لمن لا يلاحظون أي تدهور إضافي ضئيل. ينبغي إخبار المرضى أن يتنبهوا إلى قراءة الطباعة الصغيرة في الجرائد (بكل عين على حدة) وإيقاف الدواء حالاً عند أي تدهور والسعي إلى المشورة. وينبغي إعطاء المرضى الذين لا يمكنهم فهم ذلك وتطبيقه ولاسيما الأطفال معالجة بديلة إن أمكن. وتُعدّ الحاجة إلى الرصد العيني المُتخصّص المتكرّر موضوعاً خلافياً. ويحدث التهاب أعصاب محيطي لكنه نادر. الستريرتوميسين: راجع ما سبق.

الثياسيتازون Thiacetazone

تُعدّ الثياسيتازون كايحاً للسُلّ tuberculostatic ويستخدم مع الإيزونيازيد لتثبيت طارئة المقاومة للدواء الأخير. يُمتصّ في السبيل المعدي المعوي، ويستقلب جزئياً وي طرح جزئياً في البول أيضاً (العمر النصفى 13 ساعة).

التفاعلات الصائرة Adverse reactions تتضمّن أعراضاً معدية معوية، و التهاب المتحمّة والدوار vertigo. أما التأثيرات الأخطر فهي الحمى المتعددة الأشكال erythema multiforme، وفقر الدم الانحلالي، وندرة المحييات agranulocytosis، والوذمة المخية والتهاب الكبد.

الأدوية البديلة أو المُدخّرة Alternative or reserve drugs تُستعمل حيث توجد مشكلات عدم تحمّل الدواء والمقاومة الجرثومية. وهي موجودة في هذا الصنف بسبب سميتها الأعلى أو نخاعتها الأقل وتتضمن: الإيثيوناميد ethionamide (قيح معددي معوي، تفاعلات أرجية)، والكاريومييسين capreomycin (سام للكلى nephrotoxic) والسيكلوسيرين cycloserine (فعال لكنه سام للعصب neurotoxic). وللمضادات الميكروبية الكينولونية مثل السيبروفلوكساسين ciprofloxacin والماكروليدات المدخلة حديثاً جداً مثل الكلاريثروميسين clarithromycin والأزيتروميسين azithromycin فعالية مفيدة أيضاً ضد المتفطّرات.

الدواء. يبلغ العمر النصفى 70 يوماً.

مضادات الجذام الأخرى Other antileprotics تتضمن الإيثيوناميد ethionamide والبروثيوناميد prothionamide. وعلى الرغم من الماضي السيئ السمعة للثاليدوميد thalidomide فلا يزال يجد استخداماً مع الكورتيكوستيرويد في السيطرة على التفاعلات الجلدية الأرجية.

العداوى الجرثومية الأخرى

OTHER BACTERIAL INFECTIONS

الحروق Burns. يمكن إنقاص العدوى بتطبيق كريم سلفاديازين الفضة silver sulphadiazine. قد يحدث امتصاص كبير من أي سطح حام raw فيمكن أن يسبب استخدام الأميوجلوكوزيدات، مثل مستحضرات النيوميسين ممتة سمعية ototoxicity.

الغفريئة الغازية Gas gangrene. يتلوث الجلد بين الخصر waist والركبتين knees على نحو طبيعي بالكائنات الحية اللاهوائية الغازية. على كل حال فإن المراقبة على المستحضرات الجلدية من أجل عمليات حراقة تقوم العظام orthopaedic أو بتر الفخذ، لن تقتل جميع الأبواغ spores أو تريلها. وإن الجراحة الحرة بسبب القصور الوعائي عندما تكون أكسجة النسيج ضعيفة ربما تعقبها العدوى. وقد تحدث الغفريئة الغازية (المطنية الحاطمة clostridium perfringens) ويمكن الوقاية منها ببزير البنسلين أو المترونيڊازول..

الجروح Wounds. تُعد الوقاية الكيميائية المجموعية ضرورية لبضعة أيام على أقل تقدير في الجروح الملوثة حين تُترك الحيوط تحت الجلد، وفي الجروح النافذة إلى تجاويف الجسم. رعا يُعد الفلوكلوكساسيلين floclloxcillin الأفضل، ولكن ينبغي إضافة المترونيڊازول بحالة الجروح البطنية النافذة، ويجب مراعاة إضافة عامل فعال ضد الجراثيم الهوائية السلبية العرام مثل، الاحتاميسين (راجع الكُرّاز tetanus أيضاً).

الخراجات Abscesses والعداوى في العظم والتجاويف المصلية تُعالج وفقاً لحساسية الكائن الحي تجاه مضادات

المكروبات ولكنها تتطلب جرعات عالية بسبب النفاذية الضعيفة. وقد نحتاج إلى التسليل instillation الموضعي للدواء. **داء الشعيات Actinomycosis.** تُعد الشعية الإسرائيلية *Actinomyces israelii* اللاهوائية حساسة لأدوية عديدة، ولكن ليس للمترونيڊازول، وتُعد الإتاحة ضعيفة بسبب التليف الورسي الحبيبي granulomatous fibrosis. تُعطى جرعات عالية من بنزير البنسلين أو الأموكسيسيلين لأسابيع عدّة؛ وغالباً ما تكون العداوى مُختلطة مع جراثيم لاهوائية أخرى ولذا غالباً ما يعطى المترونيڊازول بالإضافة لتأكيد المعالجة ضد جميع مُكوّنات الخليط الجرثومي. قد يكون الكو أموكسيسيكلاف co-amoxiclav بديلاً ملائماً. وقد تُتطلب الجراحة.

داء البريديات Leptospirosis. ينبغي بدء المعالجة الكيميائية في خلال 4 أيام من بداية الأعراض كي تكون بأعظم الفعالية. يوصى ببزير البنسلين؛ وقد يُحرّض تفاعل هرِكسهايمر Herxheimer (أنظر الزهري Syphilis). ويُعدّ التدبير العلاجي الداعم هاماً، ويتضمّن الانتباه إلى توازن السوائل ومراقبة أعراض الفشل الكيدي أو الكلوي أو القلبي.

داء لايم Lyme disease. إن حفظ الجلد معطى واستخدام مُتفّرات الحشرات insect repellants يمدّ فعالاً في الوقاية من لدغات القراد tick bites وإن الإصابة السريعة للقراد بعد المماس (في خلال 24 ساعة) ستمنع حدوث العدوى. نستجيب البورليّة البورغلدورفريّة *Borrelia burgdorferi* في معظم تجلّيات المرض للأموكسيسيلين أو الدوكسيسيكليين doxycycline فموياً لمدة تصل حتى 21 يوماً، ولكن ينبغي إعطاء جرعات ضخمة من السيفوتاكسيم cefotaxime بالوريد ولمدة 14 يوماً عندما تغزو هذه الجراثيم الجهاز العصبي المركزي.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Adachi J A, Ostrosky-Zeichner L, DuPont H L,
Ericsson C D 2000 Empirical antimicrobial therapy

- Lew D P, Waldvogel F A 1997 Osteomyelitis. *New England Journal of Medicine* 336: 999–1007
- Marik P E 2001 Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *New England Journal of Medicine* 344: 665–671
- Mead P S, Griffin P M 1998 *Escherichia coli* 0157:H7. *Lancet* 352: 1207–1212
- Mylonakis E, Calderwood S B 2001 Infective endocarditis in adults. *New England Journal of Medicine* 345: 1318–1330
- Nicolic L E 2000 Asymptomatic bacteruria—important or not? *New England Journal of Medicine* 343: 1037–1039
- Rosenstein N E et al 2001 Meningococcal disease. *New England Journal of Medicine* 344: 1378–1388
- Sobel J D 1997 Vaginitis. *New England Journal of Medicine* 337: 1896–1903
- Steere A C 2001 Lyme disease. *New England Journal of Medicine* 345: 115–125
- Whitty C J 1999 Erasmus, syphilis, and the abuse of stigma. *Lancet* 354: 2147–2148
- Working Party 1996 Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *British Medical Journal* 312: 1301
- for traveler's diarrhea. *Clinical Infectious Diseases* 31: 1079–1083
- Arroll B, Knealy T 2001 Antibiotics for acute bronchitis. *British Medical Journal* 322: 939–940
- Bisno A L 2001 Acute pharyngitis. *New England Journal of Medicine* 344: 205
- Brown P D, Lerner S A 1998 Community-acquired pneumonia. *Lancet* 352: 1295–1302
- Campion E W 1999 Liberty and the control of tuberculosis. *New England Journal of Medicine* 340: 385–386
- Del Mar C et al 1997 Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *British Medical Journal* 314: 1526–1529
- Dixon T C et al 1999 Anthrax. *New England Journal of Medicine* 341: 815–826
- Goldenberg D L 1998 Septic arthritis. *Lancet* 351: 197–202
- Gorbach S L 1999 Antibiotics and *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine* 341: 1690–1691
- Jacobson R R, Krahenbuhl J L 1999 Leprosy. *Lancet* 353: 655–660
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society 1998 Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations. *Thorax* 53: 536

العداوى الفيروسية والفطرية والأولية والدودية

Viral, fungal, protozoal and helminthic infections

أفضل. وتكمن الصعوبة الهامة في المقدار الملموس للتضاعف الفيروسي الذي يقوم بدوره غالباً قبل حدوث الأعراض. وبعيداً عن العدوى الأولية، تُعدّ العدوى الفيروسية تالية لاستنشاق reactivation الفيروس الخفي latent في الجسم. وقد يعاني المرضى المقوصو المناعة على نحو خاص من عدوى وخيمة في كلا الحالتين. تستطيع الفيروسات تطوير مقاومة تجاه الأدوية المضادة للمكروبات، بمقتضيات متشابهة من أجل المريض، والمجتمع وتطوير الدواء. ويظهر (الجدول 1.14). المراجعة العامة للأدوية ذات الفعالية المبرهنة ضد الأمراض الفيروسية.

الحلأ (الهربس) البسيط والحمى النطاقي

Herpes simplex and varicella-zoster

الأسيكلوفير ACICLOVIR

يُبطئ الأسيكلوفير تخليق الدنا الفيروسي viral DNA فقط بعد فسْفَتِهِ بواسطة كيمار الثيميدين thymidine kinase الفيروسي النوعية، فهي المسؤولة عن منسبه العلاجي العالي. ويُنَبِّطُ الأسيكلوفير المُعَسَّرَ بوليميراز الدنا DNA polymerase مما يمنع تشكّل الدنا الفيروسي.

ويعالج على نحو فعال الفيروسات الخلية (الهربسة) الحساسة عندما يُعطى في مساق العدوى مبكراً، ولكنه لا يستأصل العدوى المستديمة. ويُعْتَصَ بإعطائه فمواً حوالي 20% منه من المعى، ولكن يُعدّ هذا كافياً للمعالجة المجموعية

الملخص

- الفيروسات تُمثّل مُشكلةً للمعالجة الكيميائية أصعب من تلك التي للكائنات الحية الأرقى كالجرثيم، لأنها طفيليات داخل الخلايا تستعمل استقلاب خلايا المضيف host. لذا تُعدّ السمية الانتقائية المالية أصعب على الإنجاز. وقد أدى استعراف الفروق بين الاستقلاب الفيروسي والبشري إلى تطوير عوامل فعالة مضادة للفيروسات، التي ازدادت المعرفة الجيدة لأدوارها.
- عدوى الفطريات تتراوح من حالات جلدية غير ملائمة إلى لأمراض مجموعية مهددة للحياة؛ أصبحت هذه الأخيرة أكثر تواتراً كعدوى انتهازية عند المرضى المنقوصي المناعة بفعل الأدوية أو الإيدز AIDS، أو المتعرضين لِمُدَاخِلَاتٍ طبية وجراحية مُكثَّفة في وحدات للرعاية المركزة ICUs.
- عدوى الأولي Protozoal infections تُعدّ الملاريا المرض الطفيلي الرئيسي الساري في العالم. ونُصِفَ في هذا الفصل دورة حياة المتصورة plasmodium الوثيقة الصلة بالوقاية والمعالجة. وتُعدّ المقاومة الدوائية مشكلةً متزايدة وتختلف بحسب للتوضع الجغرافي، وأنواع المتصورة.
- الاحتشار بالديدان helminthic infestations. يسبب مرضاً لا بأس بها. ويُخص في هذا الفصل الأدوية الفعالة ضد هذه الكائنات الحية.

العداوى الفيروسية Viral infections

إن العوامل المضادة للفيروسات أكثر فعالية أثناء تكرر الفيروسات. وكما أعطيت المعالجة باكراً كانت النتيجة

لبعض العدوى. يتوزع على نحو واسع في الجسم؛ ويصل تركيزه في السائل النخاعي CSF قرابة نصف تركيزه البلازما، وقد يكون تركيزه في الدماغ أقل. وتوجد هذه الفروق في الحساب عند التجرع dosing لالتهاب الدماغ encephalitis الفيروسي (الذي يجب إعطاء الأسيكلوفير بالوريد من أجله). يُطرح الدواء في البول (العمر النصف 3 ساعات). ويعطى الدواء 5 مرات/يوم للاستعمال الفموي أو الموضعي.

دواعي استعمال للأسيكلوفير تتضمن ما يلي:

فيروس الخلل البسيط Herpes simplex

- عدوى الجلد، وتتضمن الخلل الشفوي labial والتناسلي genital، البدئي والراجع recurrent (على شكل كرم)، وهو أكثر فعالية أثناء نشأة تشكّل الآفات الجديدة؛ وعدوى الأغشية المخاطية (كأقرص أو مستعلقات فموية).
- التهاب قرنية العين ocular keratitis (كهرم).
- للوقاية والعلاج عند منقوصي المناعة (فمويًا، كأقرص أو مُستعلق suspension).
- التهاب الدماغ encephalitis، المَرَض المُتَشَر disseminated disease (بالوريد).

جرى التبليغ عن فيروس الخلل البسيط المقاوم للأسيكلوفير عند المصابين بالإيدز AIDS؛ يستعمل الفوسكارنت foscarnet في هذه الحالة.

الفيروس النطاقي الحماقي Varicella-zoster virus

- الحماق chickenpox، ولأسما عند منقوصي المناعة (يُعطى بالوريد) أو عند منقوصي المناعة المصابين بالتهاب الرئة أو الكبد (بالوريد).
- الهَرَبَس النطاقي shingles عند الأشخاص المنقوصي المناعة (كأقرص أو مُستعلق، والأفضل في خلال 48 ساعة من ظهور الطفح rash). وغالباً ما تحدث أعراض أوسع لدى الأشخاص المنقوصي المناعة ويطلبون الإعطاء بالوريد.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions هي قليلة الواضحة. ويسبب المهرم العيني إحساساً واسعاً عابراً وخفيفاً واعتلال قرنية keratopathy متقطع ومنتشر سطحياً

الجدول 1.14: أدوية الاختيار في العدوى الفيروسية.		
الكائن الحي	دواء الاختيار	البديل
الطائ - احماقي		
الحماق	الأسيكلوفير aciclovir	الغالاسيكلوفير
chickenpox		valaciclovir أو
داء النطاقي zoster	الأسيكلوفير أو	الفامسكوفير
	الفامسكوفير	famciclovir
	الغالاسيكلوفير	valaciclovir
احلال البسيط Herpes simplex	الأسيكلوفير (موضعيًا)	
التهاب القرنية keratitis	الأسيكلوفير (موضعيًا) و/أو فمويًا	الغالاسيكلوفير
الشفوي labial	الأسيكلوفير (موضعيًا) و/أو فمويًا	الغالاسيكلوفير
التناسلي genital	الغالاسيكلوفير (موضعيًا) و/أو فمويًا	البيسكوفير
التهاب الدماغ encephalitis	الأسيكلوفير	penciclovir
المتشتر disseminated	الأسيكلوفير	الفوسكارنت
فيروس العوز لماعي البشري Human immunodeficiency virus (HIV)	الزيدوفودين zidovudine	الزالتاباين zalcitabine
	الديداينورين didanosine	الستافودين stavudine
	الريتونايفر ritonavir	الأميفودين lamivudine
	الإندينافير indinavir	النيفيرابين nevirapine
	الساكوينافير saquinavir	الاباكافير abacavir
	النفينافير nelfinavir	الإففيريز efavirenz
التهاب الكبد C, B أو D	الأنتروفيرون ألفا-2 و-2ب	اللاميفودين
	Interferon alfa-2a and 2b	lamivudine
السزلة الوافدة Influenza A	الزاناميفر zanamivir	الأمانتادين amantadine
المعروس المُصَحَّم للحلايا Cytomegalovirus (CMV)	الغالاسيكوفير	الفوسكارنت
	ganciclovir	foscarnet (لأتهاب
		الغشكية عند المرضى
		المصابين بفيروس العوز
		المناعي البشري HIV)
		الأويفوفير oidofovir
الفيروس المعوي التنفسي Respiratory syncytial virus	الترينافيرين ribavirin	

يزول مع إيقاف الدواء. قد يسبب الاستخدام بالغم أو بالوريد أعراضاً معدية، والصداع والتفاعلات العصبية النفسية. ويسبب التسرب بسبب الاستخدام الوريدي التهاباً موضعياً وخيماً.

الفالاسيكلوفير Valaciclovir هو طليعة دواء prodrug (إستر) للأسيكلوفير، أي، تتحرر الأسيكلوفير الأم بعد الإعطاء بالعم. ويسمح التوافر البيولوجي الأعلى للمالاسيكلوفير (حوالي 60%) بالتحريم كل 8 ساعات فقط. يستعمل لمعالجة عدوى الخلل النطاقي وعدوى الخلل البسيط للجلد والأغشية المخاطية.

الفامسيكلوفير Famciclovir هو طليعة دواء للبنيكسكلوفير penciclovir الذي يشبه الأسيكلوفير؛ يستعمل لعدوى الخلل النطاقي والخلل البسيط التناسلي genital herpes simplex. ونحتاج لإعطائه كل 8 ساعات فقط. ويتاح البنيكسكلوفير أيضاً على شكل كريم لمعالجة الخلل البسيط الشفوي labial.

الإدوكسوريدين Idoxuridine كان مضاد الفيروسات الأول المستعمل على نطاق واسع. حل محله الأسيكلوفير وهو فعال موضعياً بدرجات مختلفة للخلل (الهربس) البسيط العيني والجلدي مع تفاعلات ضائرة قليلة.

فيروس العوز المناعي البشري

Human immunodeficiency virus (HIV)

مبادئ عامة GENERAL PRINCIPLES

- لا تُزيل العوامل الحالية المضادة للفيروسات أو توليفاتها عدوى HIV، ولكن تحدث التوليفات الأكثر فعالية (تُدعى المعالجة المضادة للفيروسات القهقري العالية الفعالية highly-active antiretroviral therapy, HAART) كبتاً شديداً لتكرار viral replication عند العديد من المرضى مما يتسبب في استئشاء reconstitution الجهاز المناعي. ويمكن قياس ذلك بمهبط التحميل الفيروسي viral load اللازمي وزيادة أعداد الخلايا الناتية السامة للخلايا cytotoxic Thio-pental- cells (تعداد CD4) في بلازما المرضى. تُنقص معدلات

العدوى الانتهازية كالتهاب الرئة بالتهكيسة الرئوية الجوجوية *Pneumocystis carinii* والتهاب الشبكية بالفيروسه المضحمة للخلايا CMV retinitis عند المرضى الذين تحس لديهم تعداد CD4 ونلاحظ زيادة مأمول العمر لديهم. وعلى كل حال يجب موازنة نجاعة كبت الفيروس تجاه اختطارات التأثيرات غير المرغوبة الناتجة عن استخدام أدوية متعددة. تُنقص المعالجة التوليفية اختطارات طارئة المقاومة تجاه الأدوية المضادة للفيروسات القهقري، والتي تزايد في الوقوع حتى عند مرضى HIV المشخص حديثاً.

- تشمل المعالجة المضادة للفيروسات القهقري العالية الفعالية HAART مثبطات للمُتسخة العكسية للنوكليوزيد nucleoside reverse transcriptase inhibitors التي تستخدم مع مثبط للمُتسخة العكسية للأنوكليوزيد non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor أو واحد أو اثنين من مثبطات البروتياز Protease inhibitors.

- يستند قرار البدء بالمعالجة المضادة للفيروسات القهقري إلى تعداد الخلايا CD4، والتحميل load الفيروسي البلازمي وشدة الأعراض السريرية للمريض. وتُحوّل المعالجة إلى التوليفات البديلة عندما تتدهور هذه المتغيرات. وتتراكم المعلومات المتاحة عن الأدوية والتوليفات شهرياً ويُفصل اختيار العوامل بعد الرجوع إلى نصيحة الخبرة المعاصرة.

- يُقدّم الحمل والإرضاع من الثدي مشاكل خاصة؛ وغاية المعالجة في هذه الفترة تصغير السمية على الجنين إلى الحد الأدنى أثناء إنقاص التحميل الفيروسي الأمومي وكذلك النتائج الكارثية من نقل HIV للوليد neonate. وتُعَدّ الوقاية من النقل الأمومي - الجيني، والأمومي - الرضعي الطريقة الأكثر فعالية وتكلفة في استخدام الأدوية المضادة للفيروسات القهقري antiretroviral drugs في الدول الأقل تطوراً.

- ترتبط المعالجة التوليفية المضادة للفيروسات القهقري مع إعادة توزيع دهون الجسم عند بعض المرضى ("متلازمة الخلل الشحمي lipodystrophy syndrome")، وقد تسبب

الفسفات، أول دواء يُدخل كمضاد للفيروس HIV ويمتلك إلفة عالية للمُنتسخة العكسية. ويندمج هذا الإنزيم مع سلسلة الدنا الفيروسية viral DNA chain، مسبباً سلسلة ثنائية مُتسرة. ويجب إتاحة الدواء باستمرار لمنع التبدل الفيروسي لدنا المضيف host DNA، الذي يُعدّ مستديماً إن حَدَث.

الحركات الدوائية Pharmacokinetics. يمتص الزيدوفودين جيداً من السبيل المعدي المعوي (المتاح كمحافظ capsules وشراب) وبحري تصميته سريعاً من البلازما (العمر النصفى 1 ساعة)؛ وتبلغ تراكيزه في السائل النخاعي CSF نصف تراكيزه في البلازما تقريباً. ويتاح وريدياً أيضاً للمرضى العاجزين عن تناول الأدوية الفموية أحياناً. تُزال فعالية الدواء استقلالياً على نحو رئيسي، وتُطرح 20% منه بدون تبدل بالكلية.

الاستعمالات Uses. يُستطبّ الزيدوفودين للمظاهر الخطيرة من عدوى فيروس HIV عند مرضى متلازمة العوز المناعي المكتسب (الإيدز AIDS) أو المُعقّد المرتبط بالإيدز، أي، المصابين بالعدوى الانتهازية، والأعراض البنيوية أو العصبية، أو المرضى الذين انخفض تعداد CD₄ لديهم؛ وتُنقص المعالجة تواتر العدوى الانتهازية ويطيل البقاء عندما يستخدم في توليفات فعالة. ويُستطبّ أيضاً منعزداً للنساء الحوامل ولأنساليهنّ للوقاية من نقل فيروس HIV الأمومي الجنيني.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions قد تتضمن الباكورة في المعالجة، القهم anorexia، والغثيان، والقىء، والصداع، والدوخة dizziness، والوعكة malaise والألم العضلي myalgia، ولكن يتطور تحمّل هذه الأعراض وعادة ما لا تحتاج الجرعة إلى تبدل. أما الأخطر فهي فقر الدم وقلة العدلات neutropenia النسي كثيراً ما تحدث مع الجرعة المرتفعة high، ومع المرض المُتقدّم. وقد ينشأ اعتلال عضلي سُمّي toxic myopathy (غير قابل للتمييز بسهولة عن الاعتلال العضلي المترابط مع HIV) مع الاستخدام الطويل الأمد. ونادراً ما تحدث متلازمة التخر الكبيدي مع الحمض اللبني (اللاكتيكي) lactic acidosis باستخدام الزيدوفودين (وغيره من مثبطات المُنتسخة العكسية).

مثبطات البروتياز اضطراب استقلاب الشحوم والغلوكوز. وينبغي إنماز الاختبارات المخبرية المناسبة لرصد هذه التأثيرات.

• تُدعّ المناعة المُختلة المتواسطة بالخلايا المضيف host فريسة للعدوى الكثيرة النسي تتضمن: داء المبيضات candidiasis، والفطار الكرواني coccidioidomycosis، وداء حَقَبَات الأبواغ cryptosporidiosis، وداء الفيروس المُضخّم للخلايا cytomegalovirus، والحلأ البسيط، وداء الوسحاب histoplasmosis، والتهاب الرئة بالمتكيسة الرئوية المحرجية Pneumocystis carinii، داء المقوسات toxoplasmosis والسل (بالكائنات الحية المقاومة للعديد من الأدوية). ويُشار إلى معالجة هذه الحالات في مكان آخر في هذا من النص؛ وللمراجعة الشاملة للوقاية المضادة للمكروبات من العدوى الانتهازية عند المصابين بعدوى فيروس العوز المناعي البشري HIV، نحلّ القراء إلى Kovac and Masur 2000 New England Journal of Medicine 342: 1416.

قد تستخدم الأدوية المضادة للفيروس القهقري الإصابات بالتوليف لإنقاص اختطارات اكتساب HIV من الإصابات المعارضة لوخر الأدوات الحادة الملوثة كالإبر needles. وينبغي اتخاذ القرار بتقدم هذه الوقاية التالية للتعرض، وكذلك التوليف الأمثل من الأدوية المستخدمة، بوساطة الخبراء، ويجب بدء إعطاء الأدوية سريعاً (في خلال بضعة ساعات من الإصابة).

مثبطات المُنتسخة العكسية للنوكليوزيد

NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

الزيدوفودين (Retrovir) Zidovudine

يتضاعف فيروس العوز المناعي البشري بتحويل طاق الرنا المفرد single-stranded RAN إلى الدنا المزدوج الطاق double stranded DNA الذي يُحضّن في دنا المضيف (النوي) host DNA؛ ويُحرّز هذا التحوّل الحاسم، والمُعاكس للانتساخ الحنوي الطبيعي للحموص النووية، وساطة إنزيم المُنتسخة العكسية reverse transcriptase. كان الزيدوفودين، كثنائي

المعالجة.

الستافودين Stavudine (العمر النصفى 1 ساعة) يُلغ عن سمية كبدية والتهاب البنكرياس، وقد يحدث اعتلال عصبي محيطي متعلق بالجرعة.

مثبطات البروتياز Protease Inhibitors

تُكوّن مثبطات البروتياز صنفًا جديدًا من العوامل المضادة لعدوى فيروس HIV. يُنتج فيروس HIV في عملية تضاعفه (تكراره) replication بروتينًا. البروتياز تَفْلَع هذا البروتين إلى أجزاء المكوّنة التي لا تليث أن يُعاد تجميعها في جسيمات الفيروس؛ تُسبب مثبطات البروتياز اضطراباً لهذه العملية الأساسية.

أظهرت مثبطات البروتياز أنها تُنقّص تركيز الرنا الفيروسي viral RNA ("التحميل الفيروسي viral load")، وتزيد تعداد CD₄ وتُحسّس البقاء survival عندما تستخدم بالتوليف مع عوامل أخرى وبالمقارنة مع الغُفر placebo. تُستَقَلَب بشدّة بنظائر إنزيمات isoenzymes منظومة السيتروكروم P450، وكذلك بالستوكروم CYP3A4 المُكْتَنَمَة في استقلاب أدوية كثيرة. ويبلغ العمر النصفى لهذه المثبطات حوالي 2 - 4 ساعات. وهذه الأدوية تأثيرات علاجية متشابهة كثيراً وتتضمن:

الأميرينافير، والإندينافير، والنوفينافير، والتلفينافير، والريتونافير، والساقوينافير

Amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir

الآثار الضائرة Adverse effects. ترانطت أنواع من التأثيرات مع هذه العوامل، وتتضمن الاضطراب المعدي المعوي، والصداع، والدوخة، واضطراب النوم، وزيادة في إنزيمات الكبد، وقلة العدلات neutropenia، والتهاب البنكرياس، والطفح rashes.

التأثرات Interactions. يُوفّر إكتناف مثبطات البروتياز مع منظومة السيتروكروم P450 نطاقاً من التأثيرات مع مواد كثيرة جداً. فالعوامل التي تُخَرِّض إنزيمات السيتروكروم P450 (مثل، الريفاميسين، أو عشبة القديس جون St

الديدانوزين Didanodine (DDI) يملك أمداً أطول بكثير داخل الخلايا من الزيدوفودين، أي فعالية مطوّلة مضادة للفيروس القهقري. ويُمتص الديدانوزين سريعاً ولكن على نحو غير كامل من السبيل المعدي المعوي ويُوزّع على نحو واسع في ماء الجسم؛ يُطرح 30 - 65% منه في البول بدون تغيير unchanged حيث يدخل الترشيح الكبيبي والإفراز الأنبوبي (العمر النصفى 1 ساعة). قد يسبب الديدانوزين التهاب البنكرياس بنسبة وقوع 7% مع الجرعة 500 ملي غرام/يوم؛ يمكن تحمّل الجرعة المنقوصة بعد زوال الأعراض. وتتضمن الآثار الضائرة الأخرى اعتلال الأعصاب المحيطية، وفرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia والإسهال، وقد تعطي كل منها سبباً لانقاص الجرعة أو عدم الاستمرار بالدواء. ويَقْص الحموضة المعدية، ممّا يُخِلّ بامتصاص عدد من الأدوية المستخدمة كثيراً عند المصابين بالإيدز وتتضمن الدابسون، والكتيكيازول ketoconazole، والكينولونات واليندينافير indinavir.

الزالسيتابين Zalcitabine (DDC) (العمر النصفى 1 ساعة) يُعدّ مشابهاً لما سبق. تتضمن الآثار الضائرة اعتلال الأعصاب المحيطية، والتهاب الكبد والبنكرياس الذي يُعدّ سبباً لعدم الاستمرار بالدواء. وقد جرى التبليغ أيضاً عن التقرح المعوي، والأعراض المعدية المعوية وكبت نقي العظم.

اللاميفودين Lamivudine (3TC) مُثَبّط للمُنْتَسَخَة العكسية revers transcriptase مع عمر نصفى طويل نسبياً داخل الخلايا (14 ساعة) وفي البلازما 6 ساعات). يبدو أن اللاميفودين بتوليفه مع الزيدوفودين يُنقّص التحميل الفيروسي viral load على نحو فعال ويمكن تحمّله جيداً، رغم إمكانية إحداثه لكبت نقي العظم. ونادراً ما يحدث التهاب البنكرياس. ويستخدم اللاميفودين أيضاً لمعالجة عدوى التهاب الكبد المرمن ولكن يُلغ عن دراري مقاومة من الفيروس.

الأباكافير Abacavir (العمر النصفى 2 ساعة) قد يُثبط المُنتَسَخَة العكسية الأكثر قوة. وعادةً ما يكون مُتَحَمِّلاً، ولكن قد تتضمن الآثار الضائرة تفاعلات فرط الحساسية hypersensitivity ولاسيما في خلال الأسابيع الستة الأولى من

النزلة الوافدة Influenza A

الأمانتادين Amantadine

يُعد الأمانتادين فعالاً فقط ضد النزلة الوافدة A؛ ويعمل بالتداخل مع المجين الفيروسي viral genome غير المُغلق وإطلاقه في خلية المضيف host. يمتص جيداً من السبيل المعدي المعوي ويُزال في البول (العمر الصفي 3 ساعات). يمكن استخدام الأمانتادين فموياً للوقاية من العدوى بفيروس النزلة الوافدة A ولمعالجتها (ولكن ليس النزلة الوافدة B). ويتضمن الأشخاص الذين يميلون للارتفاع به أكثر، المُضعفين المصابين بالتعرق التنفسي والأشخاص الذين يعيشون في شروط مزدحمة، ولاسيما أثناء وباء النزلة الوافدة

التفاعلات الضائرة Adverse reactions تتضمن الدوخة، والعصبية، وخفق الرأس lightheadedness والأرق insomnia. وقد يحدث النعاس drowsiness، والهلوسات والهذيان dilirum والسبات coma عند المصابين باختلال الوظيفة الكلوية. قد تُحرّض الاختلاجات، وينبغي تجنب الأمانتادين عند المرضى المصروعين epileptic. الأمانتادين لِدَاء بَارَكْسُون: أنظر الفصل 14.

الزانايفير (Relenza) Zanamivir

يُبطئ الزانايفير الوراأمينيداز neuraminidase ممّا يحصر دخول فيروسات النزلة الوافدة A و B إلى الخلايا الهدف وإطلاق نسلها. يُعطى 5 ملي غرام من المسحوق الجاف مرتين يومياً في مساقٍ علاجي من 5 أيام بوساطة مُشق inhaler خاص. لقد أظهرت التحارب ذات الشاهد أن أمد الأعراض ينقص من حوالي 6 إلى 5 أيام، مع الإنقاص القليل في متوسط زمن التنال للعودة إلى الفعاليات الطبيعية. ويكون إنعاص مدة الأعراض أكثر قليلاً في مجموعات الاختطار المرتفعة high، فيصبح عدد المرضى المحتاجين للمضادات الحيوية أقل.

كان الزانايفير أحد الأدوية الأولى التي تخضع لتقييم التكنولوجيا في المعهد الوطني للأمنار السريري National Institute for Clinical Excellence (NICE) في المملكة المتحدة. وتوصي الـ NICE بإدخاله من أجل: المرضى ذوي

John'wort) تُسرّع استقلالهما، وتُنقص تركيزها البلازمي؛ أما مشطات الإنزيم (مثل الكيتوكينازول، والسيميتيد cimetidine) فتزيد تركيزها البلازمي؛ ويمكن للتنافس مع الأدوية الأخرى على إنزيمات السيوكروم أن يؤدي إلى نتائج متشابهة. يُعدّ الريتونايفير ritonavir نفسه مثبطاً قوياً للسيوكروم CYP2D6 و CYP3A4. ويُستعمل هذا التأثير عند توليف الريتونايفير بكمية صغيرة (في محافظ capsules) مع اللوبينايفير لتثبيط استقلاله وزيادة نجاعته العلاجية. وينبغي أن يكون هذا الحساب كافياً لتحديد الطبيب، والمريض من بعد ذلك، لاتخاذ الخطة الخاصة عند السعي لإعطاء أي دواء بالمشاركة مع مثبط للروتياز.

مثبطات المُنتسخة العكسية للأوكليوزيد

NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTAS INHIBITORS

الإفايرينز Efavirenz يمتلك تأثيراً طويلاً الأمد ويتطلب الاستعمال لمرة واحدة في اليوم فقط (العمر النصفي 52 ساعة). يُعد الطفح rash شائعاً نسبياً أثناء الأسبوعين الأولين من المعالجة، ولكن عادةً ما يحدث البرء بعد أسبوعين إضافيين؛ وينبغي إيقاف الدواء عندما يُعدّ الطفح وخيماً أو عند وجود إنفاط blistering، وتوسّف desquamation، وإكتناف المُخاطية أو الخمى. وتحدث تفاعلات ضائرة عصبية يمكن أن تنقص مع تناول الدواء؛ وقد بُلغ أيضاً عن تأثيرات جانبية معدية معوية، والتهاب الكبد والبنكرياس.

النيفيرابين Nevirapine يستعمل بالتوليف مع دوائين على الأقل من الأدوية الأخرى المضادة للفيروس القهقري، عادةً لعدوى HIV المُتَرَقِّي أو المُتَقَدِّم، مع أنه يبلو فعالاً أيضاً في الحمل. يفضّل إلى المسائل النخاعي جيداً، ويخضع للاستقلاب الكبدي (العمر النصفي 28 ساعة). يؤخذ مرة يومياً، يُؤداد إلى مرتين يومياً إذا لم يُشاهد الطفح rash. يُعدّ الطفح والتهاب الكبد من التأثيرات الجانبية الأشيع.

تُعدّ الأدوية المضادة لفيروس HIV موضع بحث وتطوير مُكثَّفٍ ويتوقع إيجاد عوامل جديدة تنتمي إلى واحد أو أكثر من الأصناف السابقة.

الإيمبينيم (imipenem).

الفوسكارنيت Foscarnet يستعمل بالوريد لالتهاب الشبكية retinitis بسبب الفيروس المضخم للخلايا CMV للمصابين بعدوى الفيروس HIV عندما يكون الغانسيكلوفير ganciclovir مضاد استطباب؛ ويستخدم أيضاً لعلاج عدوى الفيروس الحثي البسيط المقاومة للاسيكلوفير (أنظر الفصل 14). ويسبب آثاراً ضائرة كثيرة جداً تتضمن السمية الكلوية، والغثيان، والقيء، والتفاعلات العصبية وحباً للنفث.

السيدوفوفير Cidofovir يعطى نسياً وريدياً (كل - 2 1 أسبوع عادةً) لالتهاب الشبكية بفيروس CMV عد المصابين بالإيدز عندما لا تكون الأدوية الأخرى مناسبة. تُعدّ السمية الكلوية شائعة، لكنها تنقص بالإمهاء hydration بالسوائل الوريدية قبل كل جرعة والإعطاء المشترك مع البروبنيسيد probenecid. وقد بُلغ عن أنواع من التأثيرات الجانبية الأخرى، التي تتضمن كبت نقي العظم، الغثيان والقيء، والتهاب القرنية iritis والعينية uveitis.

الفيروس المخلوي التنفسي

Respiratory syncytial virus (RSV)

الريبافيرين Ribavirin (Tribavirin) ribavirin هو أحد التوكليوزيدات التعالقية التي يمكن إعطاؤها بالاستنشاق inhalation من مُنفس ventilator لالتهاب القصبيات bronchiolitis فيروس RSV عند الرضع infants والأطفال children. وتُعدّ بجاعة هذا الاستعمال موضع خلاف، وعادةً ما يُدخّر للحالات الأروم، والحالات المصاحبة لعلل موجودة، مثل كبت المناعة. يُعدّ الامتصاص الجموعي systemic عن طريق الاستنشاق مهملاً. وهو فعال بالدم (العمر النصف 45 ساعة) لعلاج حمى لاسا Lassa fever وبتوليفه مع الإنترفيرون ألفا-2 ب interferon alfa-2b لعدوى التهاب الكبد C المزمنة (انظر لاحقاً). يُعدّ الريبافيرين الجموعي systemic ماسحاً teratogen هاماً، وقد يسبب تأثيرات جانبية قلبية ودموية ومعدية معوية وعصبية.

الباليفيزوما Palivizumab يمكن إعطاؤه شهرياً

الاحتطار (المصابين بالمرض التنفسي المزمن أو القلبي الوعائي، أو الكبت المناعي أو الداء السكري، أو لم يتجاوز 65 عاماً من عمره)؛ وعندما يوضّح الترصد الفيروسي في المجتمع أن فيروس النزلة الوافدة يحول في الدم؛ و فقط للمرضى الذين يحضرون في خلال 48 ساعة. من بدء الأعراض الشبيهة بالنزلة الوافدة.

لا تُعدّ التأثيرات غير المرغوبة Unwanted effects شائعة، ولكن قد يُورثُ التشنج القصبي عند الربو asthmatics ويُلاحظ الاضطراب المعدي المعوي والطفح rash مرسياً.

الفيروس المضخم للخلايا Cytomegalovirus

الغانسيكلوفير Ganciclovir

يُعدّ الغانسيكلوفير مشاهماً للأسيكلوفير في طرُز فعله، ولكنه أكثر سميةً، بكثير. يعطى بالوريد أو بالدم ويُزال في البول، دون أن يتبدل معظمه (العمر النصف 4 ساعات). ويُعدّ الغانسيكلوفير فعالاً ضد أنماط عديدة من الفيروسات، ولكن سميته جعلت استخدامه بالوريد محدداً لعدوى الفيروس المضخم للخلايا المهددة للحياة أو البصر عند المرضى المنقوصي الساعه، و(بالدم) للمحافظة على المعالجة الكابتة لالتهاب شبكية retinitis عد المصابين بالإيدز، وللوقاية من مرض الفيروس المضخم للخلايا CMV عند المرضى الذين يتناولون بالأدوية الكابتة للساعة عقب زرع الأعضاء (ولاسيما زرع الكبد). وقد بُلغ عن عزل الفيروس المضخم للخلايا المقاوم للغانسيكلوفير.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions تتضمن قلة العدلات neutropenia ونقص الصفيحات التي عادةً "وليس دائماً" ما تكون عكوسة بعد سحب الدواء. وينبغي تجنب مشاركة هذا الدواء مع الأدوية القوية المحمّدة للنفث، ومثان ذلك، الكوتريموكسازول cotrimoxazole والأمفوتريسين B، والزيدوفودين. أما التفاعلات الأخرى فهي الحمى، والطفح، والأعراض المعوية المعوية، والتخليط confusion والنوبة seizure (وتحدث الأخيرة ولاسيما عندما يعطى بالمشاركة مع

الوخيم، ولكن ليس عند المرضى الذين يشربون الكحول بكثرة بسبب اختطار ضرر الكبد. وتُشج المعالجة الناجحة عندما لا يكون التركيز المصلي للـ RNA الفيروسي viral RNA قابلاً للتحرر بواسطة تفاعل سلسلة البوليميراز polymerase chain reaction (PCR) يتطلب التهاب الكبد D جرعة إنترفيرون أكبر بكثير للحصول على الاستجابة وحتى الآن قد يحدث الكس relapse عندما يسحب الدواء.

التفاعلات الضارة Adverse reactions شائعة وتتضمن
متلازمة شبيهة بالإنفلونزا الوافدة (قد يسبب الإنترفيرون المنتج طبيعياً، أعراضاً في العدوى الطبيعية للإنفلونزا الواحدة)، والتعب fatigue والاكتئاب، تستجيب لخفض الجرعة. أما التأثيرات الأخرى فهي القهيم anorexia (الكافي لتحريض انخفاض الوزن)، والاختلاجات، ونقص ضغط الدم، وفرط ضغط الدم، والاضطرابات في نظم القلب، وخمود نقي العظم. وتنبط الإنترفيرونات استقلاب الثيوفيلين فتزيد تأثيره.

الإنوزين برانوبكس Inosine pranobex

أظهرت التقارير أن هذا الدواء يثبته الاستجابة المناعية للمضيف host تجاه العدوى الفيروسية ويستخدم للهربس البسيط المحاطي الجلدي وللثآليل warts التناسلية (لكن الأسبكلوفر بوقه). يُعطى بالفم ويُستقلب إلى حمض اليوريك، لذا يستعمل بحذر عند المصابين بمرط يوريك الدم hyperuricaemia أو القرس gout.

العدوى الفطرية Fungal infections

يُسهم الاستعمال الواسع للمعالجة الكيميائية الكابتة للمناعة وطائرة الإيدز في زيادة وقوع العدوى الانتهازية التي تتراوح بين العدوى الجلدية الناجمة إلى المرض المجموعي الذي يتطلب معالجة مطوّلة بعوامل سامة بشدة. وتزايدت عدوى المبيض candida في المستشفيات أكثر من 10 أضعاف على مدى العقد الماضي، وترابطت مع تزايد استخدام الأدوية المضادة للفطور بوضوح.

بالعضل i.m. في الشتاء وبداية الربيع للرضع المختطرين لعدوى فيروس RSV. لوحظت الحمى العابرة والتفاعلات الموضعية في مقر الحقن، ونادراً لاضطرابات المعدة المعوية، وقد تحدث قلة الكريات البيض leucopenia واضطراب وظيفة الكبد.

الأدوية التي تُحَوِّر الجهاز المناعي للمضيف

Drugs that modulate the host immune system

الإنترفيرونات Interferons

تثبته العدوى الفيروسية إنتاج البروتينات السكرية glycoproteins الدفاعية (الإنترفيرونات) التي تعمل: (1) مباشرة على الخلايا غير المعرضة للعدوى لتحريض الإنزيمات التي تُدرّك الـ RNA الفيروسي viral RNA؛ (2) على نحو غير مباشر بتنبيه الجهاز المناعي. وتُحوِّر الإنترفيرونات أيضاً الآليات المنظمة للخلية وتُنبط النمو الورمي neoplastic. وتُصنّف بصورة ألفا alfa، أو بيتا beta أو غاما gamma وفقاً لخصائصها المستضدية antigenic والفيزيائية. إن الإنترفيرونات ألفا (مصنّقة فرعياً إلى 2a، -2b، -N1) فعالة ضد حالات تتضمن ابيضاض الخلايا المُشعّرة hairy cell leukaemia، والايبيضاض النقوي myelogenous leukaemia المزمن، وسرطانة carcinoma الخلايا الكبوية الراجعة recurrent أو النقيلية metastatic، وساركوما كابوزي Kaposi's sarcoma عند المصابين بالإيدز (قد يكون هذا التأثير جزئياً بسبب فعاليته ضد فيروس HIV) وللأورام اللحمية condylomata المؤكّفة acuminate (الثآليل التناسلية genital warts).

يُحسّن الإنترفيرون ألفا 2-2a interferon 2b من مظاهر التهاب الكبد الفيروسي أيضاً، ولكن تختلف الاستجابات وفقاً للعامل المعدي (أنظر الفصل 26). وفي حين قد يستجيب المصابون بالتهاب الكبد B و C إلى الإنترفيرون ألفا، فإن لدى المصابين بالتهاب الكبد C معدلات أعلى higher في النكس relaps وقد يحتاجون معالجة مطوّلة. يستخدم الإنترفيرون ألفا 2b بالتوليف مع الريبافيرين ribavirin لعدوى التهاب الكبد C المزمن المتوسط إلى

الفطريات السطحية Superficial mycoses

عداوى الفطر الجلدي

DERMATOPHYTE INFECTIONS

(السَّعْفَةُ (tinea, ringworm)

لا تزال العلاجات القديمة العهد مثل مرهم حمض البترونيك المُرْكَب (مرهم وثفيلد Whitfield's ointment) مقبولة للعدوى الخفيفة ولكن مركبات الإيميدازول الموضعية (كلوتريمازول clotrimazole، والإكونازول econazole، والميكونازول meconazole، والسولكونازول sulconazole) فعالة أيضاً ضد المِثَبَّة candida، وتُعدُّ مفضَّلة الآن. إن التيوكونازول tioconazole فعال موضعياً لعداوى الظفر nail. ويستخدم الإتراكونازول itraconazole أو التيربينامين terbinafine فموياً عند إصابة مناطق متعددة ولاسيما إذا تضرعت الفروة scalp والأظفار nails، وعندما تفشل المعالجة الموضعية يمكن استعمال الإيتراكونازول فموياً أو التيربينامين. ولقد بطل استخدام الغريزوفولفين griseofulvin لهذه الاستعمالات إلى حدٍّ كبير.

عداوى المِثَبَّة CANDIDA INFECTIONS

عادة ما تُعالج العدوى الجلدية موضعياً بالأمفوتريسين amphotericin، أو الكلوتريمازول، أو الإكونازول، أو الميكونازول أو النيسيتاين. وتُعدُّ النظافة الموضعية هامة أيضاً. وينبغي التبصر في مرضٍ مُسَبَّطٍ عندما يفشل المريض في الاستجابة لهذه التدابير، ومثال ذلك، الداء السكري، واستخدام المضاد الحيوي الواسع الطيف أو الأدوية الكاثية للمناعة.

يستجيب داء المبيضات candidiasis في مخاطية السبيل الهضمي إلى الأمفوتريسين، أو الفلوكونازول fluconazole، أو الكيتوكونازول، أو الميكونازول أو النيسيتاين على شكل أقراص للمص lozenges (تُصنَّ عند عدوى الفم)، أو هلامه gel (تُحتَجَز في الفم قبل بلعها)، أو مستعلق suspension أو أقراص tables.

وبعلاج داء المبيضات المهبلية بالكلوتريمازول، أو

الإكونازول، أو الأيزوكانازول isoconazole، أو الكيتوكونازول، أو الميكونازول، أو النيسيتاين على شكل فَرَايَج pessaries أو الأقراص المهبلية أو الكريمات التي تُعرَّز مرة أو اثنتين في اليوم مع الكريم أو المرهم على الجلد المحيط. قد يكون سبب الفشل وجود عدوى معوية مترامنة مسببة عودة العدوى reinfection وقد تعطي أقراص النيسيتاين بالفم كل 8 ساعات مع المعالجة الموضعية. وقد تستخدم المعالجة بالفلوكونازول فموياً على نحو بديل، ويتاح هذا الآن بدون وصفة (دواء "بدون وصفة") في المملكة المتحدة. ويمكن أن يُستخدم القرين الجنسي الذكر مرهماً مُشابهاً مضاداً للفطور لمُفعته ولمُفعتها (عودة العدوى reinfection).

عادةً ما يُعطى الفلوكونازول فموياً أو بالوريد للمرضى المنقوصي المناعة جداً (أثناء فترات قلة الحبيبات granulocytopenia الشديدة على سبيل المثال) وللمرضى المعتلين على نحو وحييم في وحدات العناية المركزة لإنقاص وقوع داء المبيضات المجموعي.

الفطريات المجموعية Systemic mycoses

ينخص (الجدول 2.14) خيارات المعالجة الرئيسية:

داء المتكيسات الرئوية Pneumocystosis الذي ينجم عن المتكيسة الرئوية الجوزية *Pneumocystis carinii* (المُصنَّفة الآن كفطريات) هو سبب هام لالتهاب الرئة القاتل على نحو كبير عند منقوصي المناعة. ويُعالج بالكو تريموكسازول co-trimoxazole بجرعة مرتفعة (120 ملي غرام/كيلو غرام يومياً في 2 - 4 جرعات مقسمة على مدى 14 يوماً بالفم أو تسريباً وريدياً). وقد تنفع حالات عدم التحمل أو المقاومة، من البنتاميدين pentamidine، والحالات الخفيفة إلى المتوسطة، من الأنوفاكون atovaquone أو التريميتريكسيت trimetrexate (الذي يعطى مع فولينات الكالسيوم calcium folinate). ويستعمل الكو تريموكسازول بالفم أو البنتاميدين pentamidine إنشاقاً منقطعاً للوقاية عند مرضى الإيدز.

تصنيف العوامل المضادة للفطريات

- الأدوية التي تمزق الغشاء الخلوي الفطري.
- البوليينات polyenes: مثل، الأمفوتريسين amphotericin
- الأزولات azoles: الإيميدازولات imidazoles، مثلاً، الكيتوكونازول.
- التريازولات triazoles، مثل الفلوكونازول fluconazole.
- الآليلامين allylamine: التيربينافين terbinafine.
- الدواء المثبط للانقسام الخلوي mitosis: الغريزوفولفين.
- الدواء المثبط لتخليق النشا DNA: الفلوسيتوزين.

الأدوية التي تمزق الغشاء الخلوي الفطري

Drugs that disrupt the fungal cell membrane

المضادات الحيوية البوليينية

POLYENE ANTIBIOTICS

تعمل هذه الأدوية بارتباطها على نحو مُحكَّم بالستيرولات sterols الموجودة في الأغشية الخلوية. ويسمح التشوه الناتج في الغشاء بتسرُّب الأيونات داخل الخلوية والإنزيمات، مما يسبب موت الخلية. ترتبط هذه البوليينات polyenes بالارغوستيرول ergosterol، وهو الستيرول الأهم في الحدران الخنوية الفطرية (وليس الثديية mammalian).

الأمفوتريسين (amphotericin B)

قدماً يُمتَصَّص الأمفوتريسين من المعى gut ويجب إعطاؤه بالتسريب الوريدي للعدوى المجموعية؛ يبقى حوالي 10% في الدم ولا يُعرَف مصدر النسبة الأخرى الباقية ولكن يرجح أن ترتبط مع النسيج. يبلغ العمر النصفى 15 يوماً، أي يستلزم الدواء بعد إيقاف المعالجة في الجسم لأسابيع عديدة.

يُعَدُّ الأمفوتريسين الآن دواء الاختيار لمعظم العدوى الفطرية المجموعية (انظر الجدول 2.14). وينبغي إنجاز تشخيص العدوى المجموعية على نحو مُحكَّم قدر الإمكان لأن السمية من الأمفوتريسين التقليدي هامة وإن المستحضرات المرتبطة بالشحم lipid-associated formulations - باهظة الثمن جداً؛ وقد يكون اختراع النسيج والزرع ضرورياً. إن طرق التشخيص الجزيئي الجديدة المستندة إلى تفاعل سلسلة

الجدول 2.14: أدوية الاختيار لبعض العدوى الفطرية.

العدوى	الدواء ذو الإعيار الأول	البديل
داء الرشاشات Aspergillosis	الأمفوتريسين	الإتراكونازول
القطار البرعمي Blastomycosis ¹	الأمفوتريسين	الأمفوتريسين أو الكيتوكونازول ²
داء المبيضات Candidiasis	الميلوكونازول أو الأمفوتريسين	الميلوكونازول أو الكيتوكونازول
المخاطي mucosal	الميلوكونازول أو الأمفوتريسين	الميلوكونازول أو الكيتوكونازول
المجموعي systemic	الأمفوتريسين أو الفلوسيتوزين	الأمفوتريسين أو الفلوسيتوزين
القطار الكرواني ¹ Coccidioidomycosis	الأمفوتريسين	الأمفوتريسين أو الكيتوكونازول ²
داء المستعفيات Cryptococcosis	الأمفوتريسين + الفلوسيتوزين	الأمفوتريسين + الفلوسيتوزين
الحمود المزمن chronic suppression	الأمفوتريسين	الأمفوتريسين
داء الترسحات Histoplasmosis	الأمفوتريسين	الأمفوتريسين
الكبت المزمن ³ chronic suppression	الأمفوتريسين	الأمفوتريسين
القطار القفسي Mucormycosis	الأمفوتريسين	الأمفوتريسين
القطار نظير الكرواني Paracoccidioidomycosis	الأمفوتريسين	الأمفوتريسين
داء السكتية الكاذب pseudallescheriasis	الأمفوتريسين	الأمفوتريسين
داء الشعيرات المبروعة Sporotrichosis	الأمفوتريسين	الأمفوتريسين
الجلدي cutaneous	الأمفوتريسين	الأمفوتريسين
العميق deep	الأمفوتريسين	الأمفوتريسين

- 1 يعني أن يتناول المصابون بالاعتلالات للوحمة مثل التهاب السحايا، أو الإيدز AIDS أو بعض الحالات الأخرى من كبت المناعة الأمفوتريسين
- 2 تستمر المعالجة مدة 6 - 12 شهراً.
- 3 للمصابين بالإيدز AIDS.

اقتبس هذا الجدول من رسالة طبية عن الأدوية والمداواة Medical letter on Drugs and Therapeutics (2001, USA). رضى جمبوى رئيس هيئة التحرير للمتاح بشر المدة (PNBM و MIB).

التدريجي للجرعة من التأثيرات السامة ولكن يجب قبول هذه التأثيرات في العدوى المهددة للحياة عندما يستعمل الأمفوتريسين التقليدي. يُعدّ الخلل الكلوي ثابتاً، ومع إنقاصه بالإملاء hydration الكافية فلا ترحح. حاجة لإيقاف الأمفوتريسين إلى أن يرتفع كرياتينين المصل إلى 180 - 200 ميكرومول/لتر؛ ثم يمكن استئناف الجرعة نفسها بعد 3 - 5 أيام. وتعدّ السمية الكلوية للأمفوتريسين عكوسة في مراحلها المبكرة على الأقل. قد يؤدي نقص بوتاسيوم الدم hypokalaemia (بسبب الحماض الببسي الكلوي القاصي) إلى ضرورة المعالجة بالإعاضة replacement therapy. وتتضمن الآثار الضائرة الأخرى: القهم anorexia، والغثيان، والقيء، والوعكة malaise، والآلام البطنية والعضلية والمفصية، ونقصان الوزن، وفقر الدم، ونقص مغنيزيوم الدم، والحمى. وقد يخفّف الأسبرين، ومضاد الهيستامين (على المُستقبَل H₁) أو مضاد القيء antiemetic، هذه الأعراض. وتفرّج التفاعلات الحُمويّة الوخيمة بالهيدروكورتيزون - 50 25 ملي غرام قبل كل تسريب. قلّما تتصاحب المستحضرات المُصاغَة بالشحم lipid-formulated preparations مع التفاعلات الضائرة، ولكن يُبلغ عن التَقَصُّصات chills، والغثيان، والقيء، والسمية الكلوية، واضطراب الكهارل والسمية الكبدية الموسمية.

النيساتين Nystatin

(سُمّي بهذا الاسم من قبل مخبر صحة ولاية نيويورك New York State Health Laboratory). بعد النيساتين ساماً جداً بالاستخدام الجماعي. ولا يُمتص من القناة الهضمية ويستخدم للوقاية أو لمعالجة داء المبيضات candidiasis السطحي في الفم، والمريء أو السيل المعوي (كمستعلق، أو كأقراص أو كمصائص pastilles)، ولداء البويضات المهبلية (فرازج pessaries) والعدوى الجلدية (كريم، أو مرهم، أو مسحوق).

الأزولات AZOLES

وصفت مضادات الجراثيم، ومضادات الأولوي، ومضادات

البوليميراز في تحريّ الدنا الرشاشية aspergillus DNA قد يَقلّب في الحال التدبير العلاجي للعدوى الغازية. ويدوم المقرر العلاجي التقليدي لمعالجة عدوى الفطر الخيطي 6 - 12 filamentous أسبوعاً لتحلّها إعطاء 2 غرام على الأقل من الأمفوتريسين (1 ملي غرام/كيلو غرام/يوم عادةً)، ولكن، تستحقّ جرعات إجمالية يومية أخفض (أي، 0.6 ملي غرام/كيلو غرام) لعدوى المبيضة Candia وتناسب مع معدلات أخفض في تفاعلات الدواء الضائرة.

تُقدّم مستحضرات الأمفوتريسين المترابط مع الشحم سبّاقاً في إنقاص اختطار السمية مع الاحتفاظ بالنجاعة العلاجية. يُشكّل الشحم ذو الخواص المسترطبة hydrophilic والكارهة للماء hydrophobic في الوسط المائي حويصلات vesicles (جسيمات شحمية liposomes) شاملة بطبقة شحمية مضاعفة خارجية محيطيّة بمركز مائي؛ يحتضن مستحضر AmBisome الأمفوتريسين لطبقة شحمية مضاعفة (قطرها 55 - 75 نانومتر) يتحرّر منها الدواء. ويصاغ الأمفوتريسين أيضاً كمعقدات أخرى مصحوبة بالشحم lipid-associated complexes، ومثال ذلك، Abelcet ("معقد شحمي للأمفوتريسين B")، وAmphocil ("مُبعثر غرواني للأمفوتريسين B").

وتسمو الخبرة بهذه المستحضرات باستمرار؛ يُعدّ السـ AmBisome المستحضر الأكثر رسوخية، وهو أقل سمية بدرجة هامة لكنه أغلى بكثير جداً من الأمفوتريسين التقليدي. وقد يكون أكثر فعالية لبعض الاستعمالات، ربما بسبب الجرعات المرتفعة التي يمكن إعطاؤها سريعاً جداً وعلى نحو مأمون (ومثال ذلك، 3 ملي غرام/كيلو غرام/يوم). ويُعدّ الخيار الأول للمرضى ذوي الوظيفة الكلوية المختلة، ولكن غالباً ما تبدأ المعالجة بالمستحضر التقليدي عند السليمين من الناحية الكلوية. ويمكن نقل المعالجة إلى AmBisome عندما تتدهور وظيفة كلية المريض ويحتاج إلى تجارب سريرية إضافية لتحقيق معرفة أفضل لطرق السريية فعالية وتكلفة في استعمال هذه الأدوية.

الفاعلات الضائرة Adverse reactions. يحدّد التصعيد

الديدان من هذه المجموعة في الأقسام المناسبة من هذا الكتاب.
تتضمن الآزولات المضادة للفطريات ما يلي:

- الإيميدازولات *imidazoles* (الكيتوكونازول، الميكونازول، الفنتيكونازول *fenticonazole*، الكلوتريمازول *clotrimazole*، الإيزوكونازول *isoconazole*، التيوكونازول *ticconazole*) تتداخل مع الإنزيمات الأكسدية الفطرية لتسبب تراكماً ممتاً من بيروكسيد الهيدروجين؛ تُنقص أيضاً تشكيل الإوغوستيروول، وهو المكون الهام للحدار الخلوي الفطري ولذا يصبح نفوذاً للمكونات داخل الخلوية. ويؤدي نقص الانتقائية في هذه الأفعال إلى آثار صائرة هامة.
- التريازولات *triazoles* (الفلوكونازول، الإتراكونازول) تضرّ بالغشاء الخلوي الفطري بشيطة الإنزيمات النازعة للميثيل *demethylase*؛ وتملك انتقائية أكبر ضد الفطريات، ونماذية أفضل للجهاز العصبي المركزي CNS، وهي مقاومة للتدرك وأقل تسبباً للاضطراب الصّماوي *endocrine* من الإيميدازولات *imidazoles*.

الكيتوكونازول *Ketoconazole*

يُمتص الكيتوكونازول جيداً من المعى (ويكون الامتصاص ضعيفاً في أماكن وجود نقص الحموضة المعدية، راجع أدناه)؛ يُوزّع على نحو واسع في النسيج ولكن تراكيزه في السائل الدماغي CSF والبول منخفضة؛ يُهيّ فعله بالاستقلاب بالسيوكروم P450 3A (CYP3A) (العمر النصفى 8 ساعات). يُعدّ الكيتوكونازول فعالاً بالفم للفطريات الجهازية (انظر الجدول 2.14). ولكنّ الفلوكونازول والإتراكونازول يتفوقان عليه في كثير من دواعي الاستعمال على خلفيات حرائكهما الدوائية المُحسّنة، وشاكلة *profile* التأثير غير المرغوب والنجاحة. لقد غزى خللٌ مخلّق الستيرويد المُحدث بواسطة الكيتوكونازول لاستعمالات أخرى، فمثلاً تشيطة تخليق الستيروسترون يُقلّل الألم العظمي عند المصابين بسرطان البروستات المتقدم المعتمد على الأندروجين.

التفاعلات الصّائرة *Adverse reactions* تتضمن الغثيان، والثّوام *giddiness*، والصداع، والحكة *pruritus* ورُهاب الضوء *pohotophobia*. وقد يُسبّب الإخلال بتخليق

الستيروسترون تندي الرجل *gynaecomastia* ونقصان الشبق *libido* عند الرجال. ويُعدّ خلل وظيفة الكبد هاماً بصورة خاصة، ويترأخ من زيادة عابرة في ناقلات الأمين *transaminases* الكبدية وكذلك الفسفاتاز القلوية *alkaline phosphatase* إلى الإصابة الوخيمة والموت.

التآثرات *Interactions*. إن الأدوية التي تخفض الحموضة المعدية، ومثال ذلك، مضادات الحموضة *antacids*، وضواد المستقبلية الهيستامينية H_2 تُخلّ بامتصاص الكيتوكونازول من السبيل المعدي المعوي. ويرتبط الكيتوكونازول مثل جميع الإيميدازولات بقوة مع العديد من نظائر الإنزيم *isoenzymes* السيوكروم P450 وهكذا يُشبط استقلاب (ويزيد تأثيرات) مضادات التخثر القعوية، والفيتونين والسيكلوسورين، ويزيد اختطار اضطرابات نظم القلب بالترفينادين *terfenadine*. يحدث تفاعل مشابه لثنائي السلفيرام *disulfiram* مع الكحول. يجرّض الريفاميسين إنزيم CYP3A، فينقص التركيز اللازمي للكيتوكونازول بوضوح عند استخدامه بالمشاركة معه.

الميكونازول يُعدّ دواءً بديلاً. إن الكلوتريمازول هو عامل فعال موضعياً للفطر الخلدني *dermatophyte*، والحميرة *yeast* والعداوى الفطرية الأخرى (المدح *intertrigo*، قدم الرياضي *athlete's foot*، السعفة *ringworm*، الخالة المرقشة *pityriasis versicolor*، الطفح الفطري الأزغب *fungus* *nappy rash*). ويعدّ الإكونازول *econazole* والسولكونازول *sulconazole* مُشاهين. ويستخدم التيوكونازول *tioconazole* للعداوى الفطرية الطمرية والإيزوكونازول *isoconazole* والفنتيكونازول *fenticonazole* لداء المبيضات المهبلية.

الفلوكونازول *Fluconazole*

يتمص الفلوكونازول من السبيل المعدي المعوي ويُطرح على نحو كبير دون تبديل على نحو كبير بالكلية (العمر النصفى 30 ساعة). ويُعدّ فعالاً بالفم لداء المبيضات *candidiasis* الفموي العلومي والمريئي، وبالوريد لداء المبيضات المجموعي وداء المستحفيات *cryptococcosis* (وتتضمن التهاب السحايا بالمستحفيات *cryptococcal meningitis*؛ ينفذ جيداً إلى السائل الدماغي CSF). يستعمل

القضيبي الرئوي الأرجي.

الآثار الضائرة Adverse effects لا تُعدّ شائعة، ولكنها تتضمن التهاباً كبدياً عابراً ونقص بوتاسيوم الدم. وقد يؤدي الاستعمال المطول إلى فشل قضيبي، ولاسيما عند المصابين بالمرض القضيبي الموجود سابقاً. وإن إعطائه بالمشاركة مع محصر قناة الكالسيوم يُضاف إلى الاحتطار.

التأثيرات Interactions. إن التحريض الإنزيمي للسيتوكروم CYP3A، كالريفاميسين، يُقصّ التركيز البلازمي للإتراكونازول. إضافة إلى أن ألفته للعديد من نظائر إنزيم السيستوكروم P450، والسيستوكروم CYP3A4 بوصوح تجعله منبطاً لأكسدة العديد من الأدوية، التي تتضمن الفينيتوين، والوارفارين، والسيكلوسبورين، والتوكروليموس (tocrilimus)، والميدازولام، والتريازولام، والسيزابريد (cisapride) والتيرفينادين (terfenadine) (انظر سابقاً)، ويزيد من كثافتها و/أو أمد تأثيرها.

يبدو أن الفوريكونازول voriconazole والبوساكونازول posaconazole أكثر فعالية من الإتراكونازول ضد الرشاشية *Aspergillus*.

الآليلامين ALLYLAMINE

التيربينافين Terbinafine

يتدخل التيربينافين مع التخليق البيولوجي للارغستيرول، ثمّ مع تشكيل الغشاء الخلوي الفطري. يُمتصّ من السبيل المعدي المعوي ويخضع لاستقلاب شديد في الكبد (العمر النصفي 14 ساعة). ويستخدم التيربينافين موضعياً للعداوى الفطرية الجلدية وفموياً لعداوى الشعر والأظفار إذ إنّ وحامة المقر (مثل الشعر) أو مدى العدوى تجعلان الاستعمال الموضعي غير ملائم (انظر الفصل 16). وقد تحتاج المعالجة (250 ملي غرام/يوم) إلى الاستمرار لبضعة أسابيع. وقد يسبب الغثيان، والإسهال، وعسر الهضم dyspepsia، وآلم البطن، والصداع والتفاعلات الجلدية.

وقائياً في بعض الحالات المؤهبة لعداوى المبيضة *candida* المجموعية التي تتضمن فترات قلة المعتدلات الشديدة بعد زرع نقي العظم، وعند المرضى في وحدات العناية المركزة الذين لديهم أنابيب داخل الوريد في مواضعها ويتناولون معالجة بالمضادات الحيوية بعد خضوعهم للجراحة المعوية. وقد تسبب عدم الارتياح المعدي المعوي، والصداع، وريادة إنزيمات الكبد والطفح الأرجي، ولكنها مُحتمَلة جداً عموماً. تُثبت دراسات الحيوان سمية للحنين embryotoxicity ويجب أن لا يعطى الفلوكونازول fluconazole للنساء الحوامل. تزيد الجرعات المرتفعة من تأثيرات الفينيتوين، والسيكلوسبورين، والزيدوفودين والوارفارين warfarin.

الإتراكونازول Itraconazole

يتاح الإتراكونازول للإعطاء الفموي والوريدي. إن الامتصاص من الأمعاء هو حوالي 55% وهو متغيّر. ويتحسنّ بابتلاعه مع الطعام، ولكنه ينقص مع الوجبات الدهنية والمعالجات التي تنقص الحموضة المعدية، وغالباً ما يُنقص الامتصاص أيضاً عند المصابين بالإيدز؛ ينبغي مقايضة التراكيز المصلية أثناء الاستعمال المطول للحالات الحرجة للتأكد من كفاية المعالجة. يرتبط مع البروتين بقوة ولا يوجد ضمن السائل النخاعي CSF فعلياً. يتأكسد الإتراكونازول على نحو كامل تقريباً بالكبد (يعدّ ركيزةً للسيستوكروم CYP3A)، ويُطرح في الصفراء؛ ويدخل قليل من الدواء إلى البول بدون تبدّل unchanged (العمر النصفي 25 ساعة، تزداد إلى 40 ساعة بالمعالجة المستمرة). يستخدم الإتراكونازول لأنواع الفطريات السطحية، وكعامل وقائي لداء الرشاشيات aspergillosis وداء المبيضات عند منقوصي المناعة، وبالوريد لمعالجة داء الوسجات histoplasmosis. وهو مُرخّص في المملكة المتحدة كعامل من الخط الثاني للعداوى المبيضة *Candida*، والرشاشية *Aspergillus* والمستخفية *Cryptococcus*، وقد يكون ملائماً كمعالجة "متابعة" بعد السيطرة على داء الرشاشيات المجموعي. يحسّضر الأمفوتريسين. ويبدو أنه معالجة إضافية فعالة لداء الرشاشيات

الأدوية الأخرى المضادة للفطريات

Other antifungal drugs

الغريزوفولفين Griseofulvin

يجمع الغريزوفولفين نمو الفطر بتثبيطه الانقسام الفتيلي mitosis. وتعتمد الفعالية العلاجية للغريزوفولفين على قدرته على الارتباط بالكيراتين أثناء تشكيله في خلايا سريري الظفر nail bed، والجريبات الشعرية والجلد، لأن الفطريات الجلدية تُعدي النسيج الكيراتيني نوعياً. لا يقتل الغريزوفولفين الفطريات الموجودة سابقاً، بل يمنع عدوى الكيراتين الجديد ولذا فإنه يحكم على أمد المعالجة بالزمن المستغرق في تساقط الكيراتينين النعدي، فينبغي معالجة عدوى الشعر والجلد لمدة 6-4 أسابيع وسطياً في حين تحتاج أطفار القدمين إلى عام أو أكثر. ويجب استمرار المعالجة لبضعة أسابيع بعد اعتفاء كل من البيتين البصرية والهجيرة. يُحسّن الدهن في وجبة الطعام من امتصاص الغريزوفولفين، ويُستقلب الدواء في الكبد ويُخزّن في الأنزيمات الكبدية (العمر النصفى 15 ساعة).

يُعد الغريزوفولفين فعالاً ضد جميع عدوى السعفة ringworm (فطر جلدي) السطحية، لكنه غير فعال ضد النخالية المرقشة، وداء المبيضات السطحي وجميع الفطريات المجموعية.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions تتضمن انزعاجاً معدياً معوياً، والطفح rash، والحساسية الضوئية، والصداع، والاضطرابات المتنوعة في الجهاز العصبي المركزي.

الفلويسيتوزين Flucytosine

يُستقلب الفلويسيتوزين (5- فلوروسيتوزين) في الخلية الفطرية إلى 5- فلوروراسيل 5-fluorouracil الذي يثبط تخليق الحمض النووي. ويمتص جيداً من المعى، ويُتفّذ على نحو فعال إلى السح ويطرح جميعه تقريباً بنون تبدل في البول (العمر النصفى 4 ساعات). وببعض إقاص الجرعة للمصابين باختلال الوظيفة الكلوية، وينبغي رصد التركيز البلازمي كذلك. يمكن تحمّله على نحو جيد عندما تكون الوظيفة

الكلوية طبيعية. سرعان ما تقاوم المبيضة البيضاء candida albicans الفلوسيتوزين مما يلزم عدم استخدامه منفرداً، يمكن توليفه مع الأمفوتريسين (انظر الجدول 2.14) ولكن ذلك يزيد اختطار الآثار الضائرة (قلة الكريات البيض leucopenia، قلة الصفيحات الدموية، التهاب المعوي القولوني enterocolitis) ويُذخّر للعدوى الخطيرة حين يكون التوازن بين الاختطار والمنفعة مُحجّداً لهذا (مثل التهاب السحايا بالمستخفية المورمة Cryptococcus neoformans).

عدوى الأولي Protozoal infections

الملاريا Malaria

تحدث أكثر من 90 مليون حالة ملاريا كل عام، تُعدّ أكثر الأمراض الطفيلية السارية أهمية من حيث وقعها وأثرها الاجتماعي الاقتصادي.

أدخل الكينين quinine على شكل لحاء الكينا cinchona back إلى أوروبا من جنوب أمريكا في عام 1633. وقد استخدم لجميع الحمّيات fevers، ومن بينها الملاريا، التي كان حدوثها مترابطاً مع الهواء السيئ ("سوء الهواء malaria). وقد تأجل التقدّم الإضافي في المعالجة الكيميائية للملاريا حتى عام 1880، حتى استعرّف لافيران Laveran طفيليات الملاريا في الدم أخيراً.

دورة حياة طفيلي الملاريا ومقرات فعل الدواء

LIFE CYCLE OF THE MALARIA PARASITE AND SITES OF DRUG ACTION

تبلغ فترة حضانة incubation الملاريا 10 - 35 يوماً. ويجب معرفة الملامح الأساسية لدورة حياة طفيلي الملاريا (الشكل 1.14) لأجل فهم المعالجة به. تتطلب أنثى البعوض الأنوفيله anopheles وجبة من الدم لإنتاج البيضة، وأثناء عملية التغذية تُحقن سائلاً لعائياً يحتوي الحيوانات البوغية

¹ Charles Louis Alphonse Laveran (1845 - 1922)، أستاذ الطب العسكري، باريس (فرنسا)، والذي حاز جائزة نوبل عام 1907

sporozoites في البشر. ولا يمكن منع العدوى بطفيلي الملاريا لعدم وجود الأدوية الفعالة ضد الحيوانات البوغية *sporozoites*.

الدورة الكبدية Hepatic cycle (المقر 1 في الشكل 1.14)

تدخل الحيوانات البوغية *sporozoites* الدورة الكبدية حيث تتطور إلى المتقسّيمات *schizonts* التي تشكّل أعداداً ضخمة من الأقسام *merozoites* التي عادةً ما تنطلق إلى الدوران بعد 5 إلى 16 يوماً ولكن بعد شهور أو سنوات؛ تختلف المتصورة المنجلية *plasmodium falciparum* في أحيان كثيرة كونها لا تملك دورة كبدية دائمة (مستمرة).

يعمل اليربماكين *primaquine*، والبروغوانيل *proguanil* والتترايسيكليات (مبيدات المتقسّيمات *schizontocides* السيحية) على هذا المقر وتُستعمل من أجل:

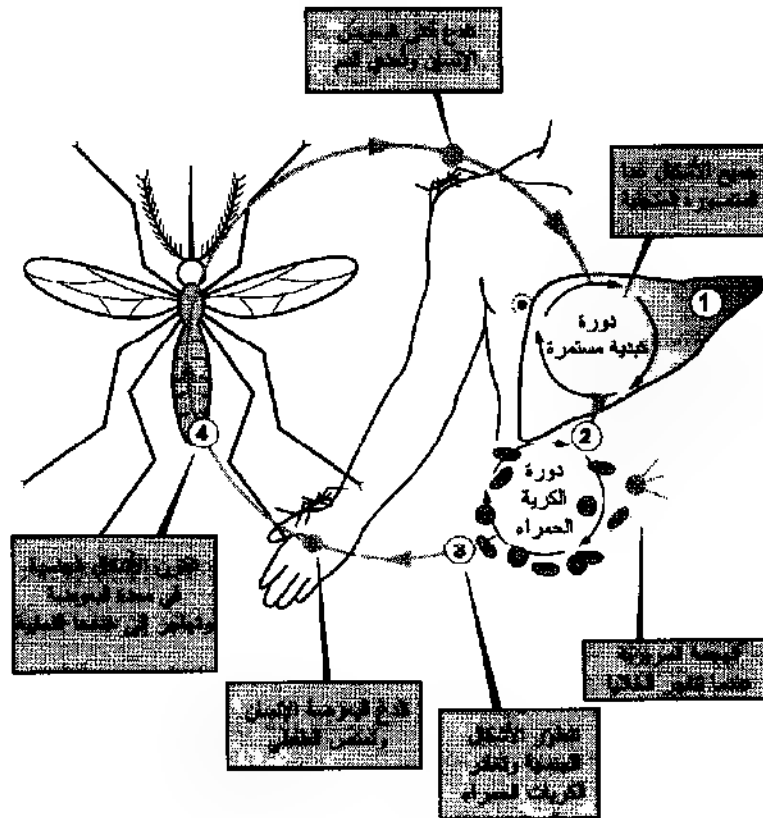
- العلاج الجذري *Radical cure*، أي الهجوم على الأشكال الكبدية المستمرة (الهاجعات *hypnozoites*، أي النائمة) عند تصفية الطفيلي من الدم؛ يُحجز هذا على نحو أكثر فعالية

باليربماكين؛ والبروغوانيل فقط هو ضعيف التأثير.

- منع الدورة الكبدية البدئية. ويدعى هذا أيضاً بالاثقاء السببي *causal prophylaxis*. يصنف اليربماكين منذ فترة طويلة بأنه سام جداً بالاستخدام المطوّل ولكن توحى البيّنة الآن بإمكانية استخدامه على نحو مأمون، وهو ليس عالياً؛ يُعدّ البروغوانيل ضعيف الفعالية. ويمكن استعمال الدوكسيسيسيكلين *doxycycline* لفترة قصيرة.

الدورة في الكرية الحمراء Erythrocyte cycle (المقر 2 في الشكل 1.14)

تدخل الأقسام *merozoites* إلى الكريات الحمراء حيث تتطوّر إلى متقسّيمات *schizonts* مما يُشكّل أقاسيم أكثر تُطلق مع هبة *burst* الخلايا مقدّمة زيادة في ملامح الهجمة السريرية. تُعاود الأقسام دخول الكريات الحمراء وتُعاد الدورة. إن الكلوروكين، والكينين، والميفلوكوين *mefloquine*، والهالوفانترين *halofantrine*، والبروغوانيل *proguanil*، والبيريميثامين *pyrimethamine*، والتترايسيكليات (مبيدات



الشكل 1.14: دورة حياة طفيلي الملاريا. يُشار إلى الأرقام في النص

الجدول 3.14: الأدوية المضادة للملاريا وموضع تأثيرها

الدواء	الفعالية السولوجية	
	المبيدة للمقسّمات الدموية	المبيدة للمقسّمات النسيجية
• 4-أمينوكيولون كلوروكين • أمفول الأريلاسين <i>Arylaminalcohols</i>	++	0
الكينين	++	0
ميفلوكوين mefloquine	++	0
• ميثانول الفيسانثرين <i>phenanthrene methanol</i>	++	0
• هالوفانترين <i>halofantrine</i>	++	0
• مضادات التفتقات		
بروغوانيل	+	+
بيريميثامين	+	0
سلفادوكسين sulfadoxine	+	0
داسون	+	0
• المضادات الحيرية		
تتراسيكلين	+	+
دوكسيسايلين	+	+
مينوسايكلين	+	+
• 8-أمينوكيولون بريماكين	0	+
• تيربين ونصف التيربين <i>sesquiterpenes</i>		
أرتيسونات artisunate	+	0
أرتيميثر artemether	+	0

(بابوا غينيا الجديدة Papua New Guinea، وجزر السولومون Solomon Islands، وفانواتو Vanuatu) وبعض أجزاء جنوب شرق آسيا. وقد بُلِّغَ أيضاً عن المتصورة النشيطة *plasmodium vivax* المقاومة للكلوروكين. ويُنصَح أي طبيب لا يُعَدِّدُ معالفاً مع غرَدَج المقاومة في المكان الذي يأتي منه المريض أو العازمين على الذهاب إليه، بمراجعة الوضع الحالي جيّداً. ولما كانت معدلات الانتشار والمقاومة متباينة جداً، فإن النصيحة عن المعالجة والوقاية تُعطى في هذا القسم كمرشد عام فقط ويوجّه القراء إلى المصادر المتخصصة ذات المعلومات المعاصرة دائماً.

التقسّمات الدموية (blood schizontocides) كلها تقتل هذه الأشكال الجنسية. ويمكن استعمال الأدوية التي تعمل على هذه المرحلة من دورة الطفيلي من أجل:

- معالجة هجمات الملاريا الحادة.
- للوقاية من هجمات التحطّم الباكر لأشكال الكريات الحمراء.

وهذا ما يدعى بالوقاية الكابتة *suppressive prophylaxis* حيث لا تعالج الدورة الكبدية (كما سبق)

الأشكال الجنسية Sexual forms (المقر 3 في الشكل 1.14)

تتمرّق بعض الأقسام إلى عرسيّات *gametocytes* ذكرية وأنثوية في الكريات الحمراء، ويمكن أن تتطوّر أكثر فقط عندما تبتلعها البعوضة حيث تشكّل الحيوانات البوغية *merozoites* (المقر 4 في الشكل 1.14) وتُكْمَل دورة الانتقال. تعمل المركّبات: الكينين، والميفلوكوين mefloquine، والكلوروكين، والأرتيسونات artesunate، والأرتيميثر artemether والبريماكين (مبيدات العرسيّات *gametocytocides*) على الأشكال الجنسية وتمنع انتقال العدوى لأن المريض يصبح لا معدّياً ويمثّل الطفيلي بالتطور في البعوضة (المقر 4).

وبالخلاصة، يمكن انتقاء الأدوية من أجل:

- معالجة الهجمات السريرية.
- الوقاية من الهجمات السريرية.
- المعالجة الجذرية.

صُنِفَت الأدوية المُستعملة للملاريا، وتأثيراتها الرئيسية في (الجدول 3.14).

الملاريا المقاومة للدواء

DRUG - RESISTANT MALARIA

تكوّن الطفيليات المقاومة للدواء مشكلةً مستتبّة. وتُعَدّ المتصورة النحلية *plasmodium falciparum* الآن مقاومة للكلوروكين في أجزاء كثيرة من العالم، وتبدّل هذه الصورة شهرياً. وتتضمّن المناطق المرتفعة الاحتطار من حيث الطفيليات المقاومة، الدول الواقعة جنوب الصحراء الكبرى Sub-Saharan Africa، وأمريكا اللاتينية، وأوقيانوسيا Oceania

الوقاية الكيميائية من هجمة الملاريا الحادة¹

CHEMOTHERAPY OF AN ACUTE ATTACK OF MALARIA

تتطلب التدابير العلاجية الناجحة تركيزاً على النقاط

الرئيسية التالية:

- ينبغي بقدر الإمكان تأكيد التشخيص قبل المعالجة بفحص اللطاخات smears الدموية.
- ينبغي بدء المعالجة على أنها للمتصورة النحلية عندما لا يُعرف الكائن الحي المُعدي أو عندما تكون العدوى مختلطة (لاحقاً).
- يجب دائماً ارتقاء الأدوية المستعملة لمعالجة المتصورة النحلية بالظر إلى انتشار الطُرُز الخفية للمقاومة الدوائية.
- ينبغي فحص المرضى البعيدين عن احتظار عودة العدوى، بعد عدة أسابيع من المعالجة، من أجل علامات الأيوبة النسي قد تشج عن المعالجة الكيميائية غير الكافية أو نجاة الأشكال الكبدية المستدمنة.

الملاريا المنجلية ("الخبيثة")

Falciparum ("malignant") malaria

يعتمد التدبير العلاجي على حالة المريض؛ لقد عُنيت الجرعات للبالغين. وتُعد مقاومة الكلوروكين عاديةً الآن.

إذا استطاع المريض ابتلاع الدواء ولا يوجد مضاعفات وخيمة كَحَلَل الوعي تكون خيارات المعالجة كما يلي:

- ملح كينين² 600 ملي غرام كل 8 ساعات بالفم لمدة سبعة أيام متوعدة بالبريميثامين pyrimethamine مع السلفادوكسين sulfadoxine (Fansidar) 3 أقراص كجرعة مبردة. وعند وجود مقاومة للفانسيدار Fansidar ينبغي إعطاء الدوكسيسيسيكلين doxycycline 200 ملي غرام بعد مقرر

يومي للكينين لمدة 7 أيام على الأقل. وتُعد هذه المعالجة الإضافية ضرورية لأن الكينين وحده يحيل للتصاحب مع معدل نُكس relapse مرتفع.

- يمكن إعطاء الميفلوكوين mefloquine 50 25 ملي غرام/كيلو غرام (أساس) وحتى 1.5 غرام أعظمية مقسمة على 2 - 3 جرعات يفصل بينهما 6 - 8 ساعات.
- 4 أقراص Malarone (أتوفاكوان atovaquone وهيدروكلوريد البروغانيل proguanil) مرة يومياً لمدة ثلاث أيام.

من غير الضروري إضافة Fansidar أو التتراسيكلين بعد الميفلوكوين mefloquine أو Malarone، ولكن يُبلغ عن مقاومة هذه العوامل في بعض الدول.

ينبغي معالجة المرضى المتعلّين الوخيمين كما يلي:

- ملح كينين 20 ملي غرام/ كيلو غرام كجرعة محمِل³ loading dose (1.4 غرام أعظمية) تسرياً وريدياً على مدى 4 ساعات.
- متبوعةً بعد 8 ساعات بالمحافظة على تسريب infusion 10 ملي غرام/كيلو غرام (700 ملي غرام أعظمية) تُسرَّب على مدى 4 ساعات.
- تُعاد كل 8 ساعات⁴، حتى يتمكن المريض من ابتلاع الأقراص لإكمال مقرر علاجي لمدة 7 أيام.
- ينبغي إعطاء Fansidar أو الدوكسيسيسيكلين بالتتابع، ولكن يجب أن يبدأ ذلك بعد 12 ساعة على الأقل من إيقاف حقن الكينين.

وينبغي دائماً مناقشة المعالجة أثناء الحمل مع خبير.

حالات الملاريا اللانجلية ("الحميدة")

Non falciparum ("benign") malaras

عادة ما يكون سببها المتصورة الشبيطة plasmodium

vivax أو الأقل شيوعاً المتصورة البيضوية plasmodium ovale

³ لا يجب إعطاء جرعة التحميل إذا كان المريض قد تناول الكينين، أو الكينيدين quinidine أو ميفلوكوين في خلال 24 ساعة ماضية؛ انظر أيضاً التحذيرات عن الهالوفانترين halofantrine (لاحقاً).

⁴ تُفصّل إلى 5 - 7 ملي غرام/كيلو غرام عندما يلزم التسريب أكثر من 72 ساعة.

¹ تتباين التدابير العلاجية في التفاصيل؛ وتتمتع التدابير المُقترحة ها مع توصيات كُتِب «وصفات الوطني البريطاني 2002، وتُعد BNF هذا مصدر جيد» وله أرقام اتصال، وعاون ومواقع ويب websites للحصول على نصيحة الخبرة حول معالجة الملاريا والوقاية منها.

² مقبول على شكل هيدروكلوريد الكينين أو ثنائي هيدروكلوريد أو سُلغات الكينين، ولكن ليس ثنائي سُلغات الكينين quinine bisulphate السي تحتوي كمية أقل من الكينين.

هذه المصادر وغيرها من المصادر المناسبة قبل تقديم النصيحة النوعية.

تطبيقات المبادئ العامة التالية:

- تُعدّ الوقاية الكيميائية جزءاً من تدبير أشمل، حيث تمنح حماية نسبية فقط؛ ينبغي حماية المسافرين تجاه اللدغات باستعمال شبكات البعوض والمنقّرات repellents وارتداء الملابس المعطّاة جيداً ولاسيما أثناء الفترات الشديدة الاختطار من النهار (بعد الغسق).
- كثيراً ما يُنصح بالميفلوكوين mefloquine، أو الكلوروكين، أو البروغوانيل، والبريميثامين مع الدايسون (Maloprim)، منعدّة أو بالتوليف للتدابير الوقائية؛ وباليدوكسيسيكليين لبعض الحالات الخاصة (مقاومة الدواء أو عدم تحمّله)؛ تجرّي الآن إعادة تقييم للبريماكين.
- تتطلّب الوقاية الكيميائية الفعالة وجود تركيز مبيد للمتصورة plasmodicidal في الدم أثناء لدغات البعوضة المعدية الأولى، وأن يُدعم لفترات طويلة على نحو مأمون.
- كثيراً ما لا يُحصّل تركيز حالة الثبات (بعد 5 أعمار نصفية) إلاّ بمرور أسابيع (ضع بالحسبان أن العمر النصفى للميفلوكوين 21 يوماً، وللكلوروكين 50 يوماً)، ممّا قد يسمح بحدوث تأثيرات غير مرغوبة (تُخلّ بالامتثال أو المطاوعة أو تكون غير مأمونة) بعد دخول الشخص إلى منطقة موبوءة بالملاّريا. لهذا يُنصح ببدء الوقاية قبل السفر بوقت كافٍ ممّا يكشف عدم التحمّل الحاد ويُشعر الشخص بأهمية الامتثال (يربط تناول الدواء بحدث يومي أو أسبوعي نوعي).
- يُعدّ الإنجاز السريع للنجاعة والمأمونية بجرعة واحدة (أو اثنين) هاماً للمسافرين الذين لا يمكنهم المابرة على تناول التجريع الزمنية لإبقاء كلّ من النجاعة والمأمونية إلاّ عند الوصول إلى مراكز حالة الثبات في الدم؛ يجب أن يعكس الجداول الزمنية schedules هذه الحاجة.
- ينبغي الاستمرار بالوقاية لمدة 4 أسابيع على الأقل بعد مغادرة المنطقة الموبوءة لقتل الطفيليات التي تُكتسب بالتزامن مع موت الطفيليات الموجودة تقريباً، والتي لا

أو المتصورة الوبالية *plasmodium malariae*؛ ويُعدّ الكلوروكين دواء الاختيار، وينبغي إعطاؤه بالفم كما يلي:

- جرعة بدئية initial dose: 600 ملي غرام (أساس⁵ base)، ثم 300 ملي غرام كجرعة مفردة بعد 6 - 8 ساعات.
- جرعة مفردة 300 ملي غرام في اليوم الثاني.
- جرعة مفردة 300 ملي غرام في اليوم الثالث.

ينبغي أن تكون الجرعة الإجمالية للكلوروكين الأساس على مدى 3 أيام، حوالي 25 ملي غرام/كيلو غرام من الأساس، تقريباً. وهذا يكفي في عدوى المتصورة الوبالية ولكن لا بد من استئصال الطفيليات الكبدية لمنع التّكس relapse في حالة المتصورة النشيطة والمتصورة البضوية بإعطاء ما يلي:

- البريماكين، 15 ملي غرام/يوم لمدة 14 - 21 يوم تبدأ بعد إكمال مساق course الكلوروكين (30 ملي غرام مرة أسبوعياً مدة 8 أسابيع كافية وخالية من الاختطار المُفرط على انحلال الدم). وقد يُحتاج إلى مساقات علاجية أطول لبعض ذراري المتصورة النشيطة في جنوب شرق آسيا وغرب الباسيفيك

الوقاية الكيميائية من الملاّريا

CHEMOPROPHYLAXIS OF MALARIA

أصبحت المقاومة الدوائية المتعيرة جغرافياً للمتصورة عاملاً رئيسياً في الملاّريا. تُعطي منظمة الصحة العالمية النصائح في كتبها المُتّفق السنوي، متطلبات شهادات التلقيح والنصيحة الصحية للمسافرين الدولي؛ والنصائح المنشورة من الهيئات الوطنية (مثال، كتّيب الوصفات الوطنية البريطانية) التي تُطبّق خصوصاً على المقيمين في تلك الأوطان. يلزم استشارة

⁵ يُعدّ المكوّن الفعّال للعديد من الأدوية، سواء الحمضية أو الأساسية، غر دواب سبياً وقد يُمثّل مشكلة في التحضير. ويُتّلب على ذلك بإضافة الحمض إلى الأساس أو العكس، ويختلف وزن الملح وفقاً للمكوّن الحمضي أو الأساسي، وبعبارة أخرى، 150 ملي غرام من الكلوروكين الأساس 200 ملي غرام من سلفات الكلوروكين 250 ملي غرام من مسمات الكلوروكين (تقريباً) ويُشعر عن مقدار الدواء الموصوف بوزن المكوّن الفعّال عندما يوجد اختلاف، ويكون الأساس base هو المكوّن الفعّال في حانة الكلوروكين.

من أجل مسافري "الدقيقة الأخيرة" 'For last minute' travellers توفر التدابير العلاجية المعيارية حماية عاجلة طبيعية، ولكن من أجل التأكيد، يمكن مراعاة جرعة الشروع priming/التحميل loading، ومثال ذلك، جرعة وقائية معيارية يومياً لمدة 2 - 3 أيام (هذا مقترح للميفلوكوين mcfloquine).

التأثيرات الدوائية Drug interactions. من المرغوب بدء الوقاية بحوالي أسبوعين أو ثلاثة أسابيع مقدماً لإحراز المأمونية عندما يكون الأشخاص قد تناولوا بعض الأدوية في السابق، ومثال ذلك، مصادات الصرع، وبعض الأدوية القلبية الوعائية.

الأدوية المضادة للملاريا والحمل

Antimalarial drugs and pregnancy

ينبغي للنساء اللواتي يعشن في مناطق موبوءة لارالت فيها المتصورة المنجلية حساسة للكلوروكين أن يتناولن وقائياً في أثناء الحمل. ويمكن أخذ البروغوانيل proguanil ("مضاد فولات antifol"، انظر لاحقاً) للوقاية بالتزامن مع حمص الفوليك 5 ملي غرام/يوم. ويمكن استخدام الكلوروكين بجرعة كاملة لعلاج العدوى المقاومة للكلوروكين. ويُعدّ الكينين الدواء المتاح كثيراً وهو الوحيد المقبول بأنه مناسب لمعالجة العدوى المقاومة للكلوروكين في أثناء الحمل. ويُعدّ الميفلوكوين mefloquine ماسخاً teratogenic عند الحيوانات وينبغي للنساء تجنب الحمل أثناء تناوله، ولمدة 3 شهور بعد إيقافه؛ لا ينبغي إعطاء البيريميثامين pyrimethamine مع الدايسون (Maloprim) في أثناء الشهور الثلاثة الأولى من الحمل، ولكن يمكن إعطاؤه في الأثلوثين الثاني والثالث من الحمل مع إضافة الفولات folate.

الأدوية المضادة للملاريا إفراتياً

INDIVIDUAL ANTIMALARIAL DRUGS

الكلوروكين Chloroquine

يرتکز الكلوروكين (العمر النصفي 50 يوم) ضمن الكريات الحمراء المصابة بالطفيلي ويُشكّل معقدات مع الدنا المتصوري plasmoidal DNA. ويُعدّ فعالاً ضد الأشكال الدموية والعريسات gametocytes (المتشكلة في البعوضة) من

تزال محبوسة في الكبد وستطور إلى طور الكرية الحمراء. وينبغي أن يكون المسافر على دراية بأن أي علة تحدث خلال عام واحد، لاسيما أثناء الشهور الثلاثة الأولى، من العودة قد تكون ملاريا.

• يمكن استعمال الكلوروكين والبروغوانيل لفترات تصل حتى 5 سنوات، والميفلوكين لسنة أو اثنتين؛ ينبغي اتباع نصيحة الخبير لمسافري الأمد الطويل، ولاسيما الناهبين إلى مناطق يوصى فيها بأدوية وقائية أخرى.

• تُقدّم المناعة المكتسبة طبيعياً الحماية الأكثر مُؤثّرة بالنسبة للناس القاطنين الدائمين في المناطق الموبوءة. فالهجمات المتكررة للملاريا تمنح مناعة جزئية وغالباً ما يصبح المرض أكثر من مجرد عدم ملائمة موسمية. ومازالت اللقاحات التي تُمنح المناعة الفعالة قيد التطوير.

• يجب ألا تُأخذ المناعة الجزئية partially immune دوراً وقائياً. والسبب هو أن المناعة تُدعم من خلال دورة الكرية الحمراء، إذ أن فقدانها أثناء الوقاية يُنهى المقاومة ويعرض للمرض بشدة. وعلى كل حال ثمة استثناءات لهذه النصيحة العامة، وقد تستعمل المناعة الجزئية أو ينبغي استعمالها وقائياً:

- عندما يوجد تأكيد فعلي بأن لا يُتخلّى عن استعمالها،
- عندما يذهب الناس إلى منطقة ملاريا أخرى قد تختلف فيها دراري الطفيلي، أثناء الشهور القليلة الأخيرة من الحمل في مناطق تنتشر فيها المتصورة المنجلية،
- لتجنب اختطار الإجهاد.

تسهم جميع هذه العوامل في النصيحة الملائمة للمسافرين.

أمثلة على التدابير العلاجية المعيارية

Examples of standard regimens

- الكلوروكين 300 ملي غرام (أساس) مرة أسبوعياً (تبدأ قبل أسبوع واحد من السفر).
- البروغوانيل 200 ملي غرام مرة يومياً (تبدأ من 2 - 3 أيام قبل السفر).
- الكلوروكين مع البروغوانيل في الجرعات السابقة.
- الميفلوكين 250 ملي غرام مرة أسبوعياً (تبدأ قبل أسبوع والأفضل قبل السفر بحوالي أسبوعين أو ثلاثة).

الاستخدام الطويل الأمد مع تبيض الشعر العكوس وتصيغ الحثك الصلب.

قد تكون الجرعة المفرطة الحادة **Acute overdose** قاتلة سريعاً بدون معالجة وقد وصفت في الحقيقة كوسيلة للانتحار. (يمكن بيع الكلوروكين الآن في الصيدليات في المملكة المتحدة بدون وصفة). بسبب وذمة رئوية متبرعة بالاحتجاجات، واضطراب نظم القلب والسبات **coma**؛ يمكن أن يكون 50 ملي غرام/كيلو غرام قاتلاً. ويُعد سبب هذه التأثيرات على نحو رئيسي فعل الكلوروكين السلبي والأكيد المؤثر في التقلص العضلي **inotropic**. وقد وُجدَ مصادفةً أن الديازيبام يحمي القلب وأن الأدرينالين (اينيفرين) يُقصر زمن النقل داخل البطين **intraventricular**؛ إن إعطاء هذا التوليف من الأدوية بالتسريب الوريدي منفصلاً، يُحسن البقاء.

الهالوفانترين Halofantrine

يُعد الهالوفانترين (العمر النصفي 2.5 يوم) فعالاً ضد الأشكال الدموية **erythrocytic forms** لجميع أنواع التصورة الأربعة، لاسيما التصورة المنحلية والتصورة الشيطنة، وفي مرحلة المتقسمة **schizont stage**. ولا تُعد آلية فعله مفهومة تماماً. ويكون امتصاص الهالوفانترين من السيل المعدي المعوي متبايناً، وغير كامل ويزداد على نحو ملموس (6×10 مرات) بتناول الدواء مع الغذاء (انظر لاحقاً). يُستقلب إلى مستقلب فعال ولا يُطرح الدواء غير المُتبدل **unchanged** في البول. يستعمل الهالوفانترين لمعالجة ملاريا التصورة المنحلية المقاومة للكلوروكين غير المصحوبة بمضاعفات **uncomplicated** وكذلك التصورة الشيطنة.

التأثيرات الضائرة **Adverse effects** قد بسبب الهالوفانترين أعراضاً معدية معوية؛ تحدث الحكة ولكن إلى مدى أقل مقارنةً مع الكلوروكين، وقد يكون هذا سبب تفضيله. يطيل الفاصلة القلبية QT وقد يؤهب لاضطراب نظم خطير لهذا ينبغي عدم تناول الدواء مع كل مما يلي:

- الغذاء.

التصورة النشيطة والتصورة البيضوية والتصورة الوبالية؛ ولا يُعد فعالاً ضد ذراري كثيرة من التصورة المنحلية وعرساتها غير الناضجة أيضاً. يُمتص الكلوروكين سريعاً من السيل المعدي المعوي ويتركز عدة أضعاف في السج المتنوعة، ومثال ذلك، الكريات الحمراء، والكبد، والطحال، والقلب، والكلية، والقرنية والشبكية، ويُمتص عبره النصف الطويل لإطلاقه البطيء من هذه المقرات. تستخدم جرعة الشروع بغرض إنجاز تركيز بلازمي حر كاف (انظر المحصة الحادة، سابقاً). تزال فعالية الكلوروكين جزئياً بالاستقلاب ويُطرح ما تبقى بدون تبدل في البول.

لا تُعد الآثار الضائرة **Adverse effects** متواترة في الجرعات المستخدمة طبيعياً للوقاية من الملاريا ولمعالجتها ولكنها أشيع مع الجرعات الأعلى أو المطوّلة المعطاة للملاريا المقاومة أو لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي أو الذئبة الحمامية (انظر الفصل 15).

قد تكون ترسبات الكلوروكين في القرنية لا أعراضية أو قد تسبب حالات **halos** قرب الأضواء أو رهاب الضوء **photophobia**. ولا تعد هذه مهددة للرؤية وهي عكوسة مع إيقاف الدواء. تُعد السمية الشبكية **retinal toxicity** أخطر، وقد تكون متعذرة العكس. وتأخذ في المرحلة المبكرة شكل عيوب في ميدان الرؤية؛ تسبب في المراحل الآجلة اعتلالاً للشبكية **retinopathy** يعطي على نحو كلاسيكي صورة من تصيغ يُسمى محاط بحلقة من الصاغ (بقعة "عين الثور" **"bull's-eye" macula**). ويمكن أن يأخذ العيب الوظيفي شكل العتات **scotomas** ورهاب الضوء، والرؤية المعتاة للون، ونقصان حدة الرؤية، مما يؤدي في الحالة المتطرفة إلى العمى **blindness**.

تتضمن التفاعلات الأخرى الحكة، التي قد لا تُحتمل وهي شائعة عند الأغارقة، والصدع، والاضطرابات المعدية المعوية، وتورث البرفيرية الحادة المتقطعة عند الأفراد المستعدين **susceptible**، والاضطرابات العسية والنداحل مع نظم القلب، ويحدث الأخير ولاسيما مع إعطاء الدواء وريدياً بجرعة عالية (يحتك فعلاً مشاهماً للكينيدين). ويتصاحب

النفسي العصبي الذي يتضمن الاحتجاجات، والاكتئاب، والمسافرين من أصحاب الأنشطة التي تتطلب تناسقاً دقيقاً أو إنجازاً خاصاً، ومثال ذلك، طاقم الخطوط الجوية أو البحارة.

البريماكين Primaquine

يعمل البريماكين (العمر النصف 6 ساعات) على مراحل عديدة من تطور طفيلي المتصورة، ربما بالتداخل مع وظيفتها الميتوكوندريّة metochondrial. أما تأثيره الفريد فهو إزالة الأشكال الكبدية للمتصورة الشبيطة والمتصورة البيضوية بعد المعالجة المعيارية بالكولوروكين، ولكن فقط عندما يكون اختطار عودة العدوى غائباً أو حقيقياً. يمتص البريماكين جيداً من السبيل المعدي المعوي، ويتركز على نحو متوسط في النسيج فقط ويستقلب بسرعة.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن القهيم، والغثيان، والمعوص البطينية، وزيادة الميثيموغلوبين في الدم methaemo-globinaemia وفقر الدم الانحلالي، ولاسيما عند المصابين بالقوز الوراثي لنزعة الهيدروجين من الغلوكوز -6 فسفات (G6PD) في الكرية الحمراء. لذا ينبغي احتياار الأشخاص من أجل G6PD، وينقص اختطار فقر الدم الانحلالي كثيراً بإعطاء البريماكين بجرعات مقنونة للمصابين بهذا القوز.

البروغوانيل (الكولوروغوانيد)

Proguanil (chloroguanide)

يشبط البروغوانيل (العمر النصف 17 ساعة) مُحْتَزَلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase التي تحول حمض الفوليك folic إلى حمض الفولينيك folic acid إذ يشط عَوَز هذه الإنزيم انقسام الخلية المتصورة plasmodial. فالتصورات مثل معظم الجراثيم وعلى خلاف البشر، لا يمكنها استخدام حمض الفوليك الجاهز. ويُعرف البريميثامين pyrimethamine والتريمثوبريم اللذان يشاطران هذا الطّر من الفعل، وعلى نحو تجميعي "مضادات الفولات antifols". ويتحسن فعلها المبد للمصورات بوضوح بالتوليف مع السلفوناميدات أو السفلونات sulphonates لأنها تثبط الخطوات التنابعية في تخليق الفولات (انظر توليفات السلفوناميدات، الفصل 12).

• الأدوية الأخرى التي يمكن أن تُحجّل بالنظم القلبي، ومثال ذلك، مضادات الملاريا، ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، ومضادات الذهان، والأستيميزول astemizole، والتريفينادين terfenadine.

• الأدوية المسببة للاضطراب الكهربي.

• للمرضى المصابين بالمرض القلبي المتصاحب مع إطالة الفاصلة QT.

الميفلوكوين Mefloquine

يُعد الميفلوكوين (العمر النصف 21 يوم) مشابهاً للكينين في نواح عديدة مع أنه لا يُمتَحَم مع الدنا المتصور plasmodial DNA. يستعمل للوقاية الكيميائية من الملاريا ولعلاج ملاريا المتصورة المنجلية غير المصحوبة بمضاعفات (المتصورة الحساسة للكولوروكين والمقاومة له) وملاريا المتصورة الشبيطة المقاومة للكولوروكين. يُمتَص الميفلوكوين سريعاً من السبيل المعدي المعوي ويُبهي مفعوله بالاستقلاب. ينبغي تناول 250 ملي غرام (أساساً/أسبوع، عندما يستعمل للوقاية تبدأ قبل دخول المنطقة الملارية بسبع أسابيع إلى ثلاثة أسابيع وتستمر لمدة 4 أسابيع بعد مغادرتها. وما ينبغي إعطاؤه للمرضى المصابين بالخلل الكبدي أو الكلوي.

تتضمن الآثار الضائرة Adverse effects الغثيان، الدوخة، احتلال التوازن، القيء، ألم البطن، الإسهال وفقدان الشهية. وعلى نحو أندر، الهلوسات، والنوبات seizures والدّهان. وينبغي تجنب الميفلوكوين عند المرضى الذين يستعملون مُحَصَر المستقبل الأدرينية ألبيتا - β وضواد قنوات الكالسيوم لأنه يسبب بطء القلب الحيبي sinus bradycardia؛ يمكن للكبير أن يقوي هذه التأثيرات وغيرها المرتبطة بجرعة الميفلوكوين. وتحدث اضطرابات نفسية حسيّة، تتضمن الدوخة والدّهان بعد المعالجة بالجرعة المرتفعة عند حوالي 1 من كل 10000 من مستخدمي الدواء للوقاية. وقد بُلَغ عن تفاعلات أقل وخامة تتضمن الصداع headache، والدوخة، والاكتئاب والأرق insomnia. ولكن لا يوجد تأكيد على صلة هذه الأعراض بالميفلوكوين. لا يتوجب استعمال الدواء عند المسافرين ممن سبق إصابتهم بالمرض

ستيفن جونسون وتقرش الأنسجة النموثة البشرية epidermal necrolysis. وينبغي عدم استخدام التوليف للنساء الحوامل ما لم يأخذن الفولات الإضافية، بسبب فعله المضاد للفولات.

البيريميثامين مع الدابسون

Pyrimethamine with dapsone

يُؤلف البيريميثامين مع الدابسون (Maloprim) للوقاية من الملاريا المتصورة السحلية.

الكينين Quinine

يُستحصل الكينين (العمر النصف 9 ساعات) يبلغ 18 ساعة في الملاريا الوحيدة من لحاء شجرة الكينا في أمريكا الجنوبية. يرتبط مع الدنا المتصوري plasmodial DNA ويمنع تخليق البروتين ولكن طرز فعله الدقيق غير مؤكد بعد. يستعمل لعلاج ملاريا المتصورة السحلية في مناطق المقاومة للعديد الأدوية. وبعيداً عن تأثيره المصاد للمتصورة، يستخدم الكينين في التشنج العضلي الوتري myotonia والعوص العضلية لأنه يطيل دور الحران العضلي. ويضمن الكينين في تركيز مخفف في المقويات tonics والمشهيات aperitifs لمداقه المرغوب.

يمنص الكينين جيداً من السيل المعدي المعوي ويستقل على نحو كامل تقريباً في الكبد.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن الطنين tinnitus، وتناقص حدة السمع auditory acuity، والصداع، وتعيم الرؤية blurred vision، والغثيان والإسهال (شائعة مع الكينين، والكبيدين، والساليسيلات وتُدعى بالتسمم بالكينا cinchonism). وتتضمن التفاعلات الذاتية التحساس الحكة، والشرى والطفح rashes. وقد يكون نقص سكر الدم هاماً عندما يُعطى الكينين تسريباً وريدياً وقد يتطلب علوكوزاً إضافياً.

عندما تؤخذ مقادير ضخمة (لا يُعول عليه) لتحريض الإجهاض أو لمحاولة الانتحار مثلاً، قد تحدث اضطرابات عينية، ويلاحظ ضيق ساحات الرؤية وحتى العمى الكامل، وقد يكون بدء هذه الأعراض مباغتاً جداً. يتج القيء، وألم البطن والإسهال من التهييج الموضعي للسيل المعدي المعوي.

يمنص البروغوانيل بدرجة متوسطة من المعى ويترج في البول إما على نحو غير متبدل أو على شكل مستقلب. ويجب استخدام البروغوانيل يومياً عند إعطائه للوقاية، لكونه قليل التخزين في النسيج، واستخدامه الرئيسي هو للنساء الحوامل على نحو خاص (مع حمض الفوليك 5 ملي غرام/يوم، الذي لا يُضاد نجاحه العلاجية) وللأفراد غير المنيعين nonimmune.

الآثار الضائرة Adverse effects. يُمكن تحمل جرعاته

الوقائية. وقد بُنغ عن فرحات الفم والتهاب المعدة. وينبغي تجنب البروغوانيل أو استعماله بجرعات منقوصة للمرضى المصابين باختلال الوظيفة الكلوية.

البيريميثامين Pyrimethamine

يُبط البيريميثامين (العمر النصف 4 أيام) مُحْتَرَج ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase المتصورة plasmodial التي يمتلك ألفة شديدة نحوها. يُمنص جيداً من السيل المعدي المعوي ويستقلب بشدة. وقلما يستخدم مفرداً (أنظر لاحقاً). وينبغي للنساء الحوامل أن يتناولن حمض الفوليك الإضافي عند استعمال البيريميثامين.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن المبلغ عنها،

القهم anorexia، والعوص البطنية، والقيء، والرتج ataxia، والرعاش tremor، والنوبات seizures، وفقر الدم الضخم الأرومات megaloblastic anaemia.

البيريميثامين مع السلفادوكسين

Pyrimethamine with sulfadoxine

يتآزر البيريميثامين مع السلفادوكسين (على شكل Fansidar) لتثبط استقلاب حمض الفوليك (أنظر "مضادات العولات antifols"، السابقة)؛ يُطرح السلفادوكسين في البول. يستخدم هذا التوليف على نحو رئيسي مع الكينين لمعالجة هجمات الملاريا الحادة الحادثة بالذراي الحساسة من المتصورة المنجلية؛ عادة ما تكفي جرعة مفردة من البيريميثامين 75 ملي غرام مع السلفادوكسين 1.5 غرام (3 أقراص).

التفاعلات الضائرة Adverse effects. يُمكن لأي تفاعل

أرجي مُحَرَّض بالسلفوناميد أن يكون وخيماً، ومثال ذلك، الحمى العديدة الأشكال erythema multiforme، ومتلازمة

وتتضمن التأثيرات الشبيهة بالكينيدين، نقص ضغط الدم، واضطرابات النقل الأديني الطبيعي وتوقف القلب. وبسبب إعطاء الفحم المُنشَّط. وتُطَقُّ التدابير الداعمة بعد ذلك حيث لا يوجد معالجة نوعية مبرهنة المنفعة.

الكينيدين Quinidine، المُصاوِغ المُنَمَّس للكينين، يمتلك فعالية مضادة للملاريا، لكن استعماله الرئيسي هو كمُضاد لاضطراب نُظْم القلب (أنظر الفصل 24).

الأرتيسونات Artesunate والأرتيميثر artemether هما مشتقان من الأرتيميسينين *artemisinin* المعروف من أوراق عشبة صينية هي كينغ هاو *qinghao* (الأرطماسيا *Artemisia annua*)؛ يعملان ضد المتصورات الدموية، بما في ذلك الأشكال الخنسية للمتصورات وقد يُنقِصان سِراية العدوى أيضاً. يُعد الأرتيسونات *artesunate* (بالوريد) والأرتيميثر *artimether* (بالعضل i.m) سريعاً الفعالية في الملاريا الوحيدة المقاومة للعديد للأدوية. ويُعدَّان جيداً التحمُّل ولكن ينبغي استعمالهما بحذر عند المصابين بالاضطرابات القلبية المزمنة حيث يطيلان الفاصلتين QT وPR عند بعض الحيوانات التحريية. ولا يزال مكانهما في المعالجة قيد التقييم.

داء الأميبات Amoebiasis

تحدث العدوى عندما تُبتلع الكيسات وتم إلى القولون حيث تنقسم إلى أتروفات *trophozoites* وهذه الأشكال إما أن تدخل إلى النسيج أو تعيد تشكيل الكيسات *cysts*. ويحدث داء الأميبات في شكلين، يحتاج كل منهما إلى المعالجة:

• يُعدَّ داء الأميبات المُعَمَّى المعوي *bowel lumen amoebiasis* عدوى الأعراض، وتُنقَل الأتروفات (غير مُعدية) والكيسات (مُعدية) في العائط. تُؤخَّ المعالجة إلى استئصال الكيسات بمبيد الأميبا اللُّمعية *luminal amoebicide*؛ ويُعدَّ فورويات *diloxanide furoate* الدواء المختار؛ وكثيراً ما يستخدم المودوكينول *indoquinol* أو الباروميسين *paromomycin*.

• يزيد داء الأميبات الغازي للنسيج *tissue-invasive amoebiasis* الزحار *dysentery*، وداء الأميبات الكبدي

والخراجات الكبدية. ويجب استخدام دواء مجموعي فعال (مبيد أميبا نسيجية) ومؤثر ضد الأتروفات، ومثال ذلك، المترونيدازول، والتينيدازول *tinidazole*. وتتاح أشكار لحقن من هذه الأدوية للمرضى المعتلين جداً على تناول الأدوية بالفم. وفي الحالات الوحيدة من الزحار فإن التراسيكولين يقلل اختطار العدوى الانتهازية، والانتخاب *perforation* والتهاب الصفاق عند إعطائه بالإضافة إلى مبيد للأميبا المجموعية.

ينبغي أن ينلوا المعالجة بمبيد الأميبا النسيجية دائماً مساق علاجي من مبيد الأميبا اللُّمعية *luminal* لاستئصال مصدر العدوى.

الديهيدروإيميتين Dehydroemetine (من عرق الذهب *ipecacuanha*)، يدَّعي بعض المؤلفون أنه أقل سمية من الإيميتين الأصل وبأنه مبيد الأميبا النسيجية الأكثر فعالية. يستعمل للمرضى المعتلين على نحو خطير، ولكن يميل هؤلاء المرضى أكثر لأن يكونوا عرضة لتأثيراته السامة للقلب. وعندما يستعمل الديهيدروإيميتين لعلاج خراجات الكبد الأميبية، ينبغي إعطاء الكلوروكين.

يلخص (الجدول 4.14) المعالجة الدوائية لعدوى الأميبات الأخرى.

ملاحظات على أدوية العدوى الأولية

Notes on drugs for protozoal infections

الأتروفاكون *Atovaquone* هو أحد الكينونات *quinone*؛ قد يسبب تأثيرات معدية معوية وعصبية خفيفة، وسمية كبدية نادرة واعتلال الدم *blood dyscrasias*.

البزنيدازول *Benznidazole* هو نيترو إيميدازول *nitroimidazole* وقد يسبب التهاب الأعصاب المحيطية أحياناً ولكن يمكن تحمله جيداً على وجه العموم، حتى من الرُّضْع. الديهيدرو إيميتين *Dehydroemetine* يثبط تخليق البروتين؛ قد يسبب الألم في مقر الحقن، والضعف والألم العضلي، ونقص ضغط الدم، والألم البرقي *precordial pain* (ألم مُقدِّم الصَّدر) واضطرابات نظم القلب.

داء الجيارديات Giardia

الميترونيدازول، الميباكريس أو التينيدازول.

عام الأول - ١٠ سنوات

Leishmaniasis

ستيغلوكونات الصوديوم sodium

visceral

stibogluconate أو أنتيمونات المفلومين

meqglumine antimoniate؛ وقد تنجح

الحالات المقاومة من توليف الأنتيمونات مع

الألوپورينول allopurinol، أو

البيناميدين pentamidine، أو

الباروموميسين paromomycin أو

الأموتريسين (ويتضمن AmBisome).

تشعشع الآفات الخفيفة عمودياً، ويمكن حقن

الأنتيمونات داخل الآفة.

تُعَدُّ معظم العدوى معدودة ذاتياً عند المريض

الطبيعي المناعة. ليس بمشامين

pyrimethamine مع السلفاديارين

للتهاب المشيمية والشبكية

chorioretinitis، ولداء المقوسات النشط

عند المصابين بقرع الماعه؛ يستخدم حصص

الفوليك acid folinic لإعتراس متر

الدم الضخم الكريات megaloblastic

anaemia وتقصُّس البدائل البيروميثامين

مع الكلبيداتيسين أو الكلاريثروميسين أو

الآزيتروميسين. ويعطى السيبراميس

spiramycin لداء المقوسات الأولي

primary عند النساء الحوامل. وتُعَدُّ

بصحة الخيرة ضرورية.

تُعَدُّ الميروبيدات أو التينيدازول فعالاً.

richomoniasis

داء مشققات

داء المثقيبات

Trypanosomiasis

الأفريقي (مرض النوم)

suramine أو البيناميدين

pentamidine فعالاً أثناء المراحل الباكرة

ولكن ليس للمظاهر العصبية الآجلة التي

يسعى استخدام الميلارسوبرول

melarsoprol لأجلها. تُعَدُّ الإفلورنيثين

eflornithine فعالاً للمراحل الباكرة

والآجلة ويوصى بصحة الخيرة.

قد تكون الماعه المطوَّلة (1 - 3 شهر)

بالنيسيدازول benznidazole أو

البيفورتيموكس nifurtimox فعالة.

Chagas' disease

الأمريكي (داء شاغاس)

(Chagas' disease)

</

الطفيلي، وتُقلل هذه التفاعلات إلى حددها الأدنى بالزيادة البطيئة في مقدار الجرعات على مدى 3 أيام.

الإيفرميكتين ivermectin قد يسبب تفاعلات عاجلة بسبب موت الميكروفيلارية microfilaria (أنظر ثنائي إيثيل كاربامازين). ويمكن أن يكون فعالاً بجرعة مفردة، ولكن من الأفضل إعادتها بفواصل 6 12 شهر.

الليفاميسول levamisole يُشَلِّ المجموع العضلي للممسودات الحساسة بحيث لا يمكنها المحافظة على إرساتها، وتُطرَد بالتَمعُّج peristalsis الطبيعي. ويمكن تحمله، ولكنه قد يسبب ألماً بطنياً، وغثياناً، وقيئاً، وصداعاً ودوخة.

المبيندازول Mebendazole يُحصر قَبْط الغلوكوز في المسودات. وقد يحدث عدم ارتياح معدي معوي خفيف، وينبغي عدم استخدامه عند الحامل أو الأطفال دون عمر 2 عام.

الليترفونانات Metriphonate هو مركب فسفوري عضوي مضاد للمكوليسستيراز استخدم أصلاً كمبيد حشرات. تتضمن آثاره الجانبية الألم البطني، الغثيان، القيء، الإسهال، الصداع، والدوار.

النيكلوساميد Niclosamide يُحصر قَبْط الغلوكوز في الشريطيات المعوية. وقد يسبب بعض الأعراض المعوية الخفيفة.

البيرازين Piperazine قد يسبب تفاعلات فرط الحساسية، والأعراض العصبية (التي تتضمن "التطوُّح الدودي worm wobble") وقد يورث الصرع.

البرايزيكوانتيل Praziquantel يُشَلِّ كلاً من الديدان البالغة واليرقات larvae. ويُستَقَلَب بشدة. وقد يسبب البرازيكوانتيل الغثيان، والصداع، والدوخة والنعاس drowsiness؛ ويشفي بجرعة مفردة (أو بجرعات مقسَّمة في يوم واحد).

البرانتيل Pyrantel يزيل استقطاب الموصلات العصبية العضلية neuromuscular junctions للممسودات الحساسة التي تُطرَد في الغائط. وهو يشفي بجرعة واحدة. وقد يحدث اضطراباً معدياً معوياً، وصداعاً، ودوخة، ونعاساً وأرقاً.

من السبيل المعدي المعوي؛ ولا يدخل السائل النخاعي CSF. ويعطائه مجموعياً يسبب سمية كلوية عكوسة؛ يُعد نقص ضغط الدم والغشي syncope شائعين ولا سيما بعد الحقن الوريدي السريع. وقد يسبب صرر السكر ونقص سكر الدم بسبب إطلاق الأنسولين.

ستيبرغلوكونات الصوديوم Sodium stibogluconate (Pentostam) هو أحد مركبات الأنتيمون العضوي الخماسي التكافؤ؛ قد يسبب القهيم، والقيء، والسعال والألم تحت القص substernal. يستخدم في داء اللاشمانيا المخاطي الجلدي، وقد يؤدي إلى التهاب وحييم حول الآفات البلعومية أو الرغامية ممَّا قد يتطلب إعطاء الكورتيكوستيرويد للسيطرة. وتُعدُّ أنتيمونات الميغلومين Meglumine anti-monate مشابهة.

السورامين suramin يُشَكِّل معقدات ثابتة مع بروتين اليلارما ويمكن التحري عنه في البول لمدة 3 شهور بعد الحقن الأخير؛ ولا يُعبَّر العائق الدموي الدماغي. قد يسبب التعب، والقهيم anorexia، والوعكة، والبول polyuria، والعطش والإيلام في راحتي اليدين والأخصفين.

العداوى الدودية Helminthic infections

ثمة دورات حياة معقدة للديدان، ولابد من معرفتها من قبل من يعالجون عداواها. سوف يكون (الجنول 5.14) كافياً هنا. لم تُثبت المقاومة الدوائية بعد كمشكلة سريرية، رغم أنها تحدث في الحيوانات الموضوعة على برنامج الوقاية الكيميائية المستمرة.

لدوية العداوى الدودية

Drugs for helminthic infections

الألبيندازول Albendazole يُعدُّ مشابهاً للمبيندازول mebendazole (أنظر لاحقاً).

ثنائي إيثيل كاربامازين Diethylcarbamazine يقتل كلاً من الميكروفيلاريا microfilariae والديدان البالغة. وإن سبب الحمى، والصداع، والقهيم، والوعكة، والشرى، والقيء والمخسبات الربوية بعد الجرعة الأولى هو منتجات تحطيم

العدوى	الدواء	التعليق
الشرائطيات (Cestodes) (الشريطيات tapeworm)		
شريطية البقر tapeworm = Beef	نيكلوراميد niclosamide أو برازيكوانتيل praziquantel	يشفي البرازيكوانتيل بجرعة مفردة.
الشريطية الخنزير pork tapeworm	نيكلوراميد أو برازيكوانتيل	يشفي البرازيكوانتيل بجرعة مفردة
الشريطية الوحيدة taenia solium	ألبندازول albandazole	علاج في المستشفى لأن الكيسات البنية والمتعنة قد تسبب وذمة دماغية
داء المكسبات المذنب cysticercosis	ألبندازول أو برازيكوانتيل	
الشريطية الوحيدة Teania solium	نيكلوراميد أو برازيكوانتيل	
شريطية السمك Fish tapeworm		
= العوساء العريضة Diphyllbothrium latum	ألبندازول albandazole	الحرجة لداء الكيسة القابل للحرجة
الداء الشاري Hydatid disease		
= داء المشوكات الحبيبية Echinococcus granulosus		
المسودات (Nematotes) (المعوية intestinal)		
داء الأسكاريس/الصفير Ascariasis =	ليفاميزول levamisole، ميبندازول mebendazole، بيرانتيل piperazine، بيرانتيل pyrantel، بيرانتيل mebendazole، ألبندازول albandazole.	
الصفير الخراطيشي Ascaris lumbricoides		
الدود الشصية hookworm - الأكلوستوما		
الأثنا عشرية Ancylostoma duodenale	ميبندازول mebendazole، بيرانتيل، أو ألبندازول albandazole	يتطلب مرضى فقر الدم استعمال الحديد.
العنكا الأمريكية Necator americanus	تيابندازول tiabendazole أو إنفرمكتين ivermectin	يُعدّ ألبندازول albandazole أفضل محتملاً كبديل.
داء الأسطوانيات strongyloidiasis، الأسطوانية	بيرانتيل، ميبندازول، ألبندازول أو أملاح البيماريس	
الترابية Strongyloides stercoralis		
السرمية/الأقصور threadworm (الأقصور)		
السرمية (pinworm) Enterobius vermicularis	ميبندازول أو ألبندازول	
السوط = Whipworm، المسلكة الشعرية الرأس		
Trihuris trichiura		
المسودات السحجية		
داء حجرة العرقاق، الجلدي Cutaneous larva migrans	تيابندازول (موصياً للمسارات/الأثار المعردة) إنفرمكتين ivermectin، ألبندازول أو تيابندازول فموي (للمسارات/الأثار المتعددة)	غسل الكالامين calamine lotion لتفريج الأعراس.
الكليية Ancylostoma caninum	ميترونيدازول، ميبندازول	تفريج سريع للأعراس
سودة الغينية Guinea worm، الثنية المدنية		
Dracunculosis medinesis		
داء الشعرينات Trichinellosis، - الشعرية	ميبندازول	قد يحتاج إلى الريدسيرونون لكت الأعراس الأرجية والالتهابية
الخلوية Trichinella spiralis	ثاني إيثيل كاربامازين، ألبندازول أو ميبندازول.	إن التصعيد المتكرر للجرعة يُفقر الصاعلات الأرجية من العرقاق البنية؛ ويُبطئ الريدسيرونون الاستجابة الالتهابية في المرض العصبي.
داء حجرة الرقات الخشوي Visceral lerva		
migrans، لسحجة الكليية Toxocara canis		
السحمة Toxocara cati		

داء الليشمانيا المعوي lymphatic filariasis، المخيرية الشكروفتية wuchereria bancrofti، العروحية الملاوية Brugia malayi، العروحية التيمورية Brugia timori	ثنائي إيثيل كاربامازين diethylcarbamazine	قد يسبب تحطيم الميكروفيلارية microfilaria تفاعلاً مسياً (أنظر لاحقاً)
داء كلالية الذئب Onchocerciasis (العمى النهرى)، كلالية الذئب المتوتية onchocera volvulus	إيفرميكتين ivermectin	يشمل بمجموعة واحدة. معالجة كتنية/تنبيطة suppressive؛ تمنع الجرعة المبردة السرية مضاعفات هامة.
داء البهاوسيا Schistosomiasis (الموي) البهاوسيا المسوية Schistosoma mansoni، البهاوسيا اليابسة Schistosoma japonicum، داء البهاوسيا البولي	برازيكوانتيل	أوكسامنيكوين Oxamniquine فقط للبهاوسيا المسونة
البهاوسيا المعوية Schistosoma haematobium، المقويات Flukes (المعوية، الرئوية، الكبدية)	برازيكوانتيل	ميتريفونات Metriphonate فقط للبهاوسيا الدموية الأبدال: بيكلوزاميد للمقوية المعوية، وبثيونول bithionol للمقوية الرئوية.

Bruce-Chwatt L J 1988 Three hundred and fifty years of the Peruvian fever bark. British Medical Journal 296: 1486

Burnham G 1998 Onchocerciasis. Lancet 351: 1341-1346

Carr A, Cooper D A 2000 Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 356: 1423-1430

Cohen J I 2000 Epstein-Barr virus infection. New England Journal of Medicine 343: 481-492

Couch R B 2000 Prevention and treatment of influenza. New England Journal of Medicine 343: 1778-1787

Croft A 2000 Malaria: prevention in travellers. British Medical Journal 321: 154-160

Flexner C 1998 HIV-protease inhibitors. New England Journal of Medicine 338: 1281-1292

Gilden D H et al 2000 Neurological complications of the reactivation of varicella-zoster virus. New England Journal of Medicine 342: 635-645

Gubareva L V, Kaiser L, Hayden F G 2000 Influenza virus neuraminidase inhibitors. Lancet 355: 827-834

Hall C B 2001 Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. New England Journal of Medicine 344: 1917-1928

Herwaldt B L 1999 Leishmaniasis. Lancet 354: 1191-1199

Hay J, Dutton G N 1995 Toxoplasma and the eye. British Medical Journal 310: 1021-1022

Lipman J, Saadia R 1997 Fungal infections in critically ill patients. British Medical Journal 315: 266-267

التياندازول tiabendazole (المعروف سابقاً بالثيابندازول thiabendazole) يثبط الإنزيمات الخلوية للديدان الحساسة. وقد تحدث تفاعلات معدية معوية، عصبية، وفرط حساسية، وضرر كبدي وبيبة البلورات crystalluria.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING

مصادر ويب عبر العالم Word Wide Web resources. يتضمن موقع الويب للمراكز الأمريكية للسيطرة والوقاية من الأمراض American Centers for Disease Control and Prevention (CDC-P) website قسم شامل عن المسافرين (http://www.cdc.gov/travel/) يحتوي معلومات عالية الجودة ومعاصرة عن الوقاية من الأمراض العدوائية للمسافرين وتشخيصها ومعالجتها. أما المصدر المعاصر الآخر فهو "ما يات ب السفر Fit for travel"، إتاحة عامة على موقع ويب للخدمات الصحية الوطنية NHS ويتيح معلومات حول صحة المسافرين للأشخاص المسافرين للخارج من المملكة المتحدة UK. (http://www.fitfortravel.scot.nhs.uk/)

المصادر المطبوعة

Balfour H H 1999 Antiviral drugs. New England Journal of Medicine 340: 1255-1268

- Weller I V D, Williams I G 2001 ABC of AIDS: antiretroviral drugs. *British Medical Journal* 322: 1410–1412
- Whitley R J, Roizman B 2001 Herpes simplex virus infections. *Lancet* 357: 1513–1518
- Winstanley P 1998 Malaria treatment. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 32: 203–207
- Zwi K, Soderlund N, Schneider H 2000 Cheaper antiretrovirals to treat AIDS in South Africa. *British Medical Journal* 320: 1551–1552
- Liu L X, Weller P F 1996 Antiparasitic drugs. *New England Journal of Medicine* 334: 1178–1184
- Murray H W et al 2000 Recent advances: tropical medicine. *British Medical Journal* 320: 490–494
- Piscitelli S C, Gallicano K D 2001 Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *New England Journal of Medicine* 344: 984–996
- Sepkowitz K A 2001 AIDS—the first 20 years. *New England Journal of Medicine* 344: 1764–1772
- Stevens D A 1995 Coccidioidomycosis. *New England Journal of Medicine* 332: 1077–1082
- Weller I V D, Williams I G 2001 ABC of AIDS. Treatment of infections. *British Medical Journal* 322: 1350–1354

الالتهاب، التهاب المفاصل ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

Inflammation, arthritis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs

مختلفة ومتنوعة الخلايا، ويُؤمّر هنا بياد عام حول الفهم الحالي للعملية الالتهابية فقط. تُعدّ الاستجابة الالتهابية الطبيعية ضرورية لمواجهة العدوى وكجزء من آلية تصحيح الحُطام وإزالته بعد الضرر النسيجي. ويمكن للالتهاب أيضاً أن يسبب المرض، بسبب صرر النسيج السليم. وقد يحدث ذلك عندما تكون الاستجابة مفرطة النشاط، أو تستلم فترة أطول من اللازم. إضافة لمعرفةنا بامتلاك بعض الحالات لمكوّن التهابي غير مُدرّك سابقاً، ومثال ذلك، التصلّب العصيدي.

مسرد المختصرات	
سيكلو أوكسيجيناز	COX
مضادات التهاب غير ستيرويدية نوعية على COX-2	COXIB
دواء مضاد للروماتيزم مُعدّل للمرض.	DMARD
عامل نمو الأرومة الليفية.	FGF
العامل المنبه لمستعمرات البلاعم المُحيّية.	GM-CSF
العامل المنية لمستعمرات البلاعم.	M-CSF
حمض هيدوبيروكسي إيكوزا إترينيك.	HPETE
إنتر لوكين.	IL
لوكوترين.	LT
بروستاغلاندين.	PG
عامل نخر الورم.	TNF
ثرومبوكسان.	TX

الملخص

إنّ الشكاوى العضلية الهيكلية هي الثالثة من بين جميع استشارات الأطباء الممارسين العامين. تستعمل الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) على نطاق واسع وتُعدّ تأثيراتها المُعدية المُغوية سبباً للوفيات النسي تُقدّر بحوالي 1200 وفاة سنوياً في المملكة المتحدة. إنّ المكوّن الالتهابي المؤكّد حتى الآن معروف بحالات مرافقة مثل التصلّب العصيدي atherosclerosis. وعلى قدر فهم الآليات المعقدة المستبطنة في العملية الالتهابية، تتطوّر الطرق الجديدة في التأثير عليها، كالمعالجات الموجهة ضد السيتوكينات cytokines النوعية، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية النوعية على الميكولوكسينجيناز COX-2 وتُدعى هذه الأدوية بالمجموعة (COXIBs).

- الالتهاب.
- التهاب المفاصل Arthritis.
- الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs).
- الأدوية المضادة للروماتيزم المُعدّلة للمرض.
- المعالجة الدوائية لالتهاب المفاصل.
- للنقرس Gout.

الالتهاب Inflammation

أدركت الملاحم السريرية للالتهاب منذ فترات قديمة بأنها تورّم swelling، واحمرار redness، وألم وحرارة. والآليات المستبطنة التي تُحدث هذه الأعراض معقدة، وتكتنف خلايا

الاستجابة الالتهابية

THE INFLAMMATORY RESPONSE

تحدث الاستجابة الالتهابية في النسيج ذات الأوعية vascularised استجابة للإصابة injury؛ تُعدّ جزءاً من الاستجابة المناعية الخلقية (اللاوعية). وتتطلب الاستجابات الالتهابية تفعيل الكريات البيضاء leukocytes: العدلات neutrophils، واليوزيمات eosinophils، والأساسات basophils، والخلايا البدينة mast cells، والوحيدات monocytes، واللمفاويات lymphocytes، على الرغم من عدم الحاجة لاكتشاف جميع أنماط الخلايا في النائية الالتهابية. فهاجر الخلايا من الدوران إلى منطقة الضرر السيجي وتنشط.

وسائط الالتهاب Inflammatory mediators

تُطلق الكريات البيضاء في مقر الالتهاب مركبات تحسّن الاستجابة الالتهابية. ويُركّز الوصف التالي على السيوكينات cytokines والإيكوزانويدات eicosanoids (مُستقلّبات حمض الأراشيدونيك) لما لها من مقتضيات علاجية. ومع ذلك، فإن تعقيد الاستجابة، واكتشاف النظم الأخرى، يتضح بحال من الوسائط تتضمن:

منتجات المتممة complement، ولاسيما C3b وC5 وC9 (معقد مهاجمة الغشاء membrane attack complex)؛ والكينينات Kinins والبروتينات المتعلقة بها، والبراديكينين وبمجموعة التماسّ (عوامل التخثر XI وXII، وسليفة الكاليكريز، ومولّد الكينين المرتفع الوزن الجزيئي)؛ وأكسيد الشريك والأمينات الفعالة في الأوعية vasoactive (الهستامين، والسيرتونين، والأدينورين)؛ والأشكال النشيطة للأكسجين؛ والعامل المُفعّل للصفائح (PAF)؛ وإنزيمات البروتيناز (الكولاجيناز، والجيلاتيناز، والبروتيوغليكاناز).

السيوكينات Cytokines

إن السيوكينات ببتيدات تنظّم نمو الخلية، وتمايزها وتفعيلها، وليعضها قيمة علاجية:

• الإنترلوكينات تسنّج بوساطة نوع من الخلايا بما فيها الخلايا التائية T cells، والوحيدات والبلاعم. يستخدّم الإنترلوكين 2- المأشوب (aldesteukin) لعلاج سرطانات الخلايا الكلوية

النقيلية metastatic والورم الميلاننسي melanoma الخبيث. وقد يقوم الأترلوكين 1- بدور في حالات مثل المتلازمة الإنتانية sepsis syndrome والتهاب المفاصل الروماتيزمي، وتُقدّم الإحصار الناجح لمستقبلته أسلوباً علاجياً لهذه الحالات.

• العوامل السامة للخلية cytotoxic factors تتضمن عامل نخر الورم tumor necrosis factor (TNF) المشابه للإنترلوكين 1-، وإن العوامل البيولوجية التي تحصر TNF، مثل، إتانيرسبيبت etanercept، وإنفليكسيماب infliximab تجد مكانها الآن بين الأدوية التي تُعدّل مسار مرض الروماتيزم (وداء كرون Crohn's disease، راجع الفصل 4).

• الإنترفيرونات Interferons يدعى هذا الأسم لأنها وُجدت لتداخل interfere مع تنسّج replication الفيروس الحي في المزرعة النسيجية. ويُستخدّم الإنترفيرون ألفا interferon alfa في نوع من الحالات الورمية (راجع الجدول 3.30) وفي التهاب الكبد المزمن.

• العوامل المنبهة للمستعمرات colony-stimulating factors طُوّرت لمعالجة حالات قلة العدلات، مثل الفيلغراستيم filgrastim (العوامل المنبهة للمستعمرات المُعجّبة المأشوب recombinant من البشر، G-CSF) والمولفغراموستين molgramostim (العامل المنبهة لمستعمرات البلاعم المُعجّبة المأشوب من البشر، GM-CSF) (راجع الفصل 30).

الإيكوزانويدات Eicosanoids

يُطلق اسم الإيكوزانويدات (البروستاغلاندينات، الثرومبوكسانات، اللوكوترينات، الليبوكسينات lipoxins) على مجموعة الحموض الدهنية اللامشبعة ذات 20 ذرة كربون¹ المشتقة على نحو رئيسي من حمض الأراشيدونيك في الجدران الخلوية. وعمرها قصير وهي قوية جداً وتتكون في كل نسيج من الجسم تقريباً. وتُكتنّف الإيكوزانويدات في معظم أنماط الالتهاب، وتستند معظم المعالجات المضادة للالتهاب الحالية إلى التداول مع تخليقها البيولوجي. وتظهر

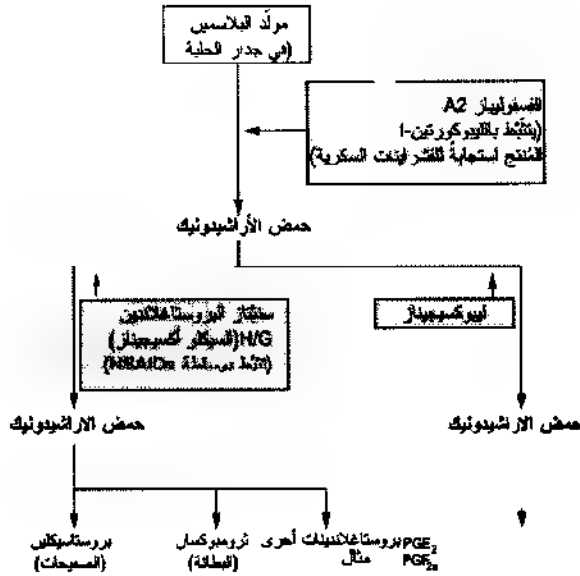
¹ الكلمة الإغريقية للرقم 20 هي إيكورا eicosa، ومنها يصطبغ إيكورانويد eicosanoid.

مسارات تخليقها البيولوجي في (الشكل 1.15) وفيما يلي وصف مفصل لها:

• يُخزَّن حمض الأراشيدونيك Arachidonic acid على نحو رئيسي في الشحوم الفسفورية للحدرون الخلوية، ويتحرك كثيراً بفعل الفسفولياز. تُمنع القشراينات السكرية glucocorticoids تكوين حمض الأراشيدونيك بتحريض تخليق عديد بنيد تثبيطي يدعى ليبوكورتين-1 (lipocortin-1)؛ وإن القدرة على تثبيط التكوين التالي لكل من البروستاغلاندينات واللوكوترينات، يشرح دور التأثير المضاد للالتهاب القوي للقشراينات السكرية glucocorticoids (راجع الفصل 34، من أجل الأفعال الأخرى).

• يُستقلَّب حمض الأراشيدونيك بعد ذلك بواسطة السيكلو أكسيجيناز (COX)، وتدعى أيضاً سينتاز البروستاغلاندين (PGH synthase/PGH)، التي تبذل الحموض الدهنية الحلقية إلى سبى حلقية من البروستاغلاندينات. تعمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) وتظهر تأثيراتها المضادة للالتهاب بتثبيط COX.

• توجد COX على نمطين مختلفين، COX-1 و COX-2. ويُعد الشكل الإسوي COX 1 سائداً بنيرياً² (عنى الرعم من ازدياد فعاليته 2 - 4 مرات بتأثير منبهات الالتهاب)؛ يوجد في معظم النسخ، ولاسيما المعدة، والصفائح platelets والكليتين. يُعد COX-2 قابلاً للتحريض (10 - 20 مرة) بالمنبهات الالتهابية في كثير من الخلايا التي تتضمن السلاع، والخلايا الرليية synoviocytes، الخلايا الغضروفية chondrocytes، والأرومات البقية والخلايا البطانية، وبتكرير قليل فقط في المخاطية المعدية المعوية. وتختلف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs على نحو حاسم في تثبيطها السببي للشكلين الإسويين isoforms COX، والتي أدى تمييزها إلى تطوير مثبطات COX-2 الانتقائية. ولمثل هذه الأدوية آثار ضائرة أقل، ولاسيما على السبيل المعدي المعوي (راجع ما سيأتي).



الشكل 1.15: مسار التخليق البيولوجي للإيكوزانويدات (راجع النص من أجل الوصف) توجد البروستاغلاندينات فعلياً في جميع نُسج الجسم.

• يُستقلَّب حمض الأراشيدونيك أيضاً بالليوكسيجيناز إلى حموض الهيدروبيروكسي المستقيمة السلسلة ثم إلى اللوكوترينات leukotrienes التي تسبب زيادة النفاذية الوعائية، وتضييق الأوعية، والتفُّصُ القصبي، ولها فعالية جاذبة كيميائياً للكريات البيضاء leucocytes (ومن هنا جاء اسمها). وقد وُجِدَت مثبطات الليوكسيجيناز، ومثال ذلك، الريليوتون zileuton والزلفيرلوكاست zalirlukast مكانها في معالجة الربو (راجع الفصل 27).

• تُعد الليبوكسينات lipoxins إيكوزانويدات مشتقة من الليوكسيجيناز، ربما تُنظِّمُ الالتهاب هبوطاً في السبيل المعدي المعوي والأعضاء الأخرى عندها تأثيرات عامل مخفر الورم α TNF.

تقوم البروستاغلاندينات بعددٍ من الأدوار الفسيولوجية الهامة عند الأصحاء، وهي:

- حماية السبيل المعدي المعوي (PGE_2 و PGI_2).
- الاستتباب الكليوي (PGE_2 و PGI_2).
- الاستتباب الوعائي (PGI_2 و TXA_2).

² يُنتَج على نحو ثابت من قِبَل الخلية بعض النظر عن شروط عمرها.

- وظيفة الرحم، إنغراس الجنين والولادة (PGF_2).
- تنظيم دورة النوم اليقظة (PGD_2).
- درجة حرارة الجسم (PGE_2).

إن المظاهرات التخليفية للبروستاغلاندينات المستعملة في

الطب هي:

- PGI_2 : الإيبوبروستينول *epoprostenol* (يُبط تكتس الصفائح، ويستخدم للتورار الدم خارج الجسم وفرط ضغط الدم الرئوي الأولي).
- PGE_1 : الألبروستاديل *alprostadil* (يستخدم للمحافظة على سالكية القناة الشريانية ductus arteriosus عند الولدان neonates المصابين بالعيوب القلبية الخلقية congenital، ومن أجل خلل وظيفة النعوظ erectile بحقنة في الجسم الكهفي للقضيب)؛ الميزوبروستول *misoprostol* (يستخدم للوقاية من القرحة الهضمية المترابطة مع مضادات التهاب غير الستيرويدية NSAIDs)؛ الجيميبروست *gemeprost* (يستخدم ككفازج pessaries لتلين عنق الرحم وتوسيع القناة العنقية قبيل الشفط بالتخلية vacum aspiration لإنهاء الحمل).
- PGE_2 : دينوبروستون *dinoprostone* (يستخدم كهلامة عنقية ومهبلية لتحريض الولادة ومن أجل الإحاض العلاجي الآجل).

- $PGF_{2\alpha}$: دينوبروست *dinoprost* (لإنهاء الحمل).

الجدول 1.15: الأمراض ذات المكونات الالتهابية المزمنة.	
المرض الالتهابي	الخلية الالتهابية المرتبطة
متلازمة الباتة التنفسية حادة الربو	العدلة Neutrophil، اليوزينه، الخلية التائية T cell، الوحيدة، الأسنة.
التصلب العصيدي	الخلية التائية، الوحيدة
التهاب كبيبات الكلى	الوحيدة، الخلية التائية، العدلة.
الداء المعوي الالتهابي	الوحيدة، العدلة، الخلية التائية، اليوزينية.
الفصال العظمي	الوحيدة، العدلة
الصدفية Psoriasis	الخلية التائية، العدلة
التهاب المفاصل الروماتيزمي	الوحيدة، العدلة.
الساركويد Sarcoidosis	الخلية التائية، الوحيدة

المرض الالتهابي المزمن

CHRONIC INFLAMMATORY DISEASE

تُعَدّ العمليات الإمبراضية في كثير من الأمراض التهاباً مزمنًا؛ تُشاهد بعض هذه العمليات في (الجدول 1.15)، مجتمعة مع رشائح infiltrates الخلايا الالتهابية السائدة. إن العوامل التي تسمح بتطور حالة التهاب المرن، وإن كانت غير معروفة على نحو كامل بعد، لكن يُعتقد بأنها تتضمن تأهباً وراثياً وإستارة بيئية، قد يكون فيروساً أو عاملاً معدياً آخر. ويحدث خلل التوازن في الاستجابة الالتهابية في كثير من هذه الشروط بسبب وجود زيادة من طلائع الوسائط الالتهابية وهذا مَلمَحٌ لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، مرض الرئة الالتهابي (التهاب الأسناخ الرئوية المُليّف fibrosing alveolitis)، ومرض المعى الالتهابي (داء كرون). ويوضح الشكل 2.15 أنماط الخلايا السائدة وبعض طلائع السيتوكينات الالتهابية الرئيسية. حالما تنشّط البلاعم، فإنها قد تُنظّم صعوداً upregulated بواسطة السيتوكينات التي تُطلقها (الإنترلوكن 8 - IL، GM-CSF، M-CSF، وتُدعى حررة الإفراز الذاتي autocrine loop). يُمدّ $TNF\alpha$ و IL-1 مُنظّمان صعوداً upregulators قويان لعدة أنماط من الخلايا التي تتضمن الأرومات الليغية fibroblasts والخلايا التائية T cells. وقد يعمل $TNF-\alpha$ بأكبراً أكثر في الترتاب معارئة مع السيتوكينات الأخرى وقد بُرهن على أنه هدف هام للمعالجة المضادة للسيتوكين anticytokine في التهاب المفاصل الروماتيزمي وداء كرون Crohn (راجع المعالجة المضادة لعامل النخر الورمي TNF فيما بعد). وقد توجد بعض المقادير الصغيرة من السيتوكينات المضادة للالتهاب (مثل IL-10 والأنترفيرون غاما γ -interferon)، وإن النتيجة هي التهاب لعدم كون النظام system متوازناً.

التهاب المفاصل Arthritis

يُعَدّ الفصال العظمي osteoarthritis (منتشر في المملكة المتحدة بنسبة 23%) والتهاب المفاصل الروماتيزمي (1%) أكثر أنماط التهاب المفاصل شيوعاً في المملكة المتحدة. تتضمن الأنماط الأقل شيوعاً لالتهاب المفاصل الالتهابي: التهاب

التهاب المفاصل الإتناسي. ونورد فيما يلي وصفاً عن هذه الأدوية.

الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)

طَرَزُ الفَعْل MODE OF ACTION

على الرغم من الاختلاف البيوي لأدوية هذا الصنف، فإنها تملك طرراً شائعاً واحداً من الفعل وهو إحصار تخليق البروستاغلاندين. وتلك مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs المتنوعة أفعالاً أخرى يمكن أن تسهم في الفروق بين هذه الأدوية وتتضمن: تثبيط إنزيمات الليبوكسيجيناز (ديكلوفيناك diclofenac، إندوميثاسين)؛ إنتاج جذور فوق الأكاسيد superoxide وكَسْ scavenging فوق الأكاسيد؛ وتأثيرات على تكس العَدَلات والتصاقها، وعلى إنتاج السيترين واستقلاب الغضروف cartilage. ومع ذلك، يعكس فعلها الرئيسي المشط لتكوين البروستاغلاندين، على مجال من التأثيرات النافعة والضائرة التي تُظهرها هذه الأدوية. يمكن تصنيف مضادات التهاب غير الستيرويدية NSAIDs وفقاً لنوعيتها على COX كما يلي:

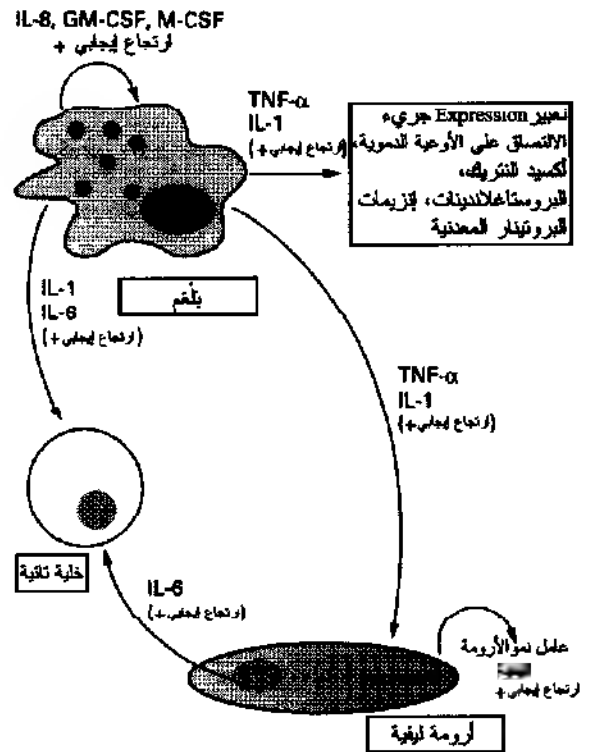
- المركبات الانتقائية COX-2، تفوق انتقائيتها في تثبيط COX-2، 5 مرات على الأقل بتثبيطها للأوكسيجيناز الحلقي COX-1. تتضمن المجموعة روفيكوكسيب rofecoxib، سيليكوكسيب celecoxib، ميلوكسيكام meloxicam، إيتودولاك etodolac و نابوميثون nabumetone.

- المركبات غير الانتقائية على COX-2، تشمل جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الأخرى. تثبط هذه الأدوية COX-1 بقدر ما تثبط COX-2 أو حتى أكثر.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

تتمتع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs كلها تقريباً من السبيل المعدي المعوي، ولا تميل للخضوع إلى الإزالة

المفاصل الَّتِي مجهول السبب idiopathic؛ التهاب المفاصل الفقارية spondylarthritis (التهاب المقار المقسط ankylosing spondylitis، متلازمة رايتز Reiter، التهاب المفاصل الصدافي، التهاب المفاصل المصحوب بالداء المعوي الالتهابي) والتهاب المفاصل التفاعلي reactive المصحوب مع العدوى. تُعدّ آلام المفاصل (arthralgia) شائعة في أمراض أخرى عديدة، فعلى سبيل المثال أمراض النسيج الضام (الذئبة الحمامية المجموعية، وتصلب الجلد scleroderma)، وحالات العدد الصم (نقص نشاط الدرق وفرط نشاط الدرق) والخباثات malignancies، ولكن لا يحدث عادةً التهاب المفصل وتصرره في هذه الأمراض.



الشكل 2.15: الخلايا الرئيسية والسيترينات الالتهابية في المرض الالتهابي المزمن.

الحالات المصحوبة مع البلورات، أي النقرس gout والنقرس الكاذب pseudogout سُدرس في هذا الفصل فيما بعد.

لأدوية مكان هام في معالجة أشكال التهاب المفاصل، وتلطيم الأعراض، وتعديل مسار المرض والشفاء في حالة

الصُّمَيَّة embolic strokes.

Prolongation of gestation إطالة الحمل والمخاض
and labour: إن تثبيط تخليق البروستاغلاندين بواسطة الرحم
أثناء الولادة باستخدام الإندوميثاسين يُطيل المخاض labour.

Patency of the ductus سالكية القناة الشريانية
arteriosus: لَمَّا كَانَت البروستاغلاندينات تحافظ على هذه
السالكية، فإن إعطاء الإندوميثاسين للطفل الوليد، (أي
حدث الولادة) ذي القناة السالكة يمكن أن يسبب إغلاقها،
مجنباً إياه الربط ligation الجراحي كبديل.

Primary dysmenorrhoea عسر الطمث الأولي
يستعمل حمض الميفناناميك mefenamic acid لإنقاص إنتاج
البروستاغلاندينات من الرحم والتي تسبب فرط قلووية
الرحم والألم.

تكتشف الآن جوانب إضافية للمنفعة الكامنة في مضادات
الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، متضمنة الوقاية من
خَرَفَ آلزهايمر Alzheimer's dementia والسرطانة القولونية
المستقيمة colorectal carcinoma.

التفاعلات الضائرة ADVERSE RECTIONS

التأثيرات المعوية Gastrointestinal effects

يُعدُّ ضرر المخاطية المعدية والمعوية أشرع أثر صائر الذي
ينجم عن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. إن
الوظيفة الفيريولوجية للبروستاغلاندينات المخاطية mucosal
هي الحماية الخلوية cytoprotective، بتثبيط إفراز الحمض،
وتعزيز إفراز المخاط mucus وتقوية مقاومة العائق المخاطي
تجاه عودة انتشار الحمض من حوف المعدة إلى النسيج تحت
المخاطية حيث يسبب الضرر. ويُزيل تثبيط تخليق البيولوجي
للبروستاغلاندين هذه الحماية. ويحدث عسر الهضم
indigestion، والقلس reflux المعدي المريئي، والتآكلات
erosions، والقرحة الهضمية، والسزوف المعدية المعوية،
والانتقاب perforation، وتقرح الأمعاء الدقيقة والكبيرة.

تقدّر مضاعفات القرحة الهضمية في المملكة المتحدة بحوالي
12000 في العام والوفيات منها 1200 وجميعها يُعزى إلى

بالمرور الأول (قبل المجموعي)، وترتبط كثيراً مع ألبومين
البلازما وتمتلك حجوم توزع صغيرة وتُحمل قيم أعمارها
النصفية $t_{1/2}$ في البلازما لتصنيفها إلى العمر النصفى القصير
(1-5 ساعات) أو الطويل (10-60 ساعة). لا تعكس
الفروق في العمر النصفى بالضرورة تناسباً مع أمد التأثير، لأن
تراكيز الدواء الذروة peak والقووية trough عند مواقع
تأثيرها المقصودة في السائل اليرالي (المفصل) في تجريع dosing
حالة الثبات، تكون أقل بكثير من تلك التراكيز في البلازما.
تُعدّ معظم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs أدوية
حمضية ضعيفة تتوضع على نحو تفضيلي في النسيج اليرالي
للمفاصل الملتته (راجع فرضية تقاسم الباهاء pH partition
hypothesis، الفصل 7).

الاستعمالات USES

سيُشرح المجال الواسع للاستعمالات المعترف بها فيما بعد،
توافر بعض مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs
"بدون قيد" في المملكة المتحدة (بدون وصفة)، وهذا اعتراف
مستوى مأمونيتها المرتفع.

التسكين Analgesia: تعد مضادات الالتهاب غير
الستيرويدية NSAIDs فعالة للألم الحفيف الشدة إلى المعتدل
ويتضمن ألم العضلات الهيكلية، والألم بعد العمليات الجراحية،
والآلام المفاصل العظمية والالتهابية؛ تمتلك ميزة بعدم تسببها
للاعتقاد، على النقيض من الأفيونات opioids (ولكن راجع
الاعتلال الكلوي بالمسكنات).

الفعل المضاد للالتهاب Anti-inflammatory: ويستعمل
ذلك في جميع أنماط التهاب المفاصل، والحالات العضلية
الهيكلية والتهاب التامور pericarditis.

الفعل المضاد للحمى Antipyretic action: يُحصَر تخليق
البروستاغلاندين المُحرَّض بالسيبوكين في الوطاء، وهكذا
تنخفض الحمى.

الفعل المضاد للصفيحات Antiplatelet function:
يُسْتطَبَّ الأسبرين للمعالجة أو للوقاية من احتشاء عضل
القلب، والهجمات الإقفارية ischaemic الحادة والسكتات

الستيرويدية NSAIDs بالتوليف مع الميزوبروستول، ومثال ذلك، ديكلوفيناك مع ميزوبروستول (Arthrotec) ونابروكسين مع ميزوبروستول (Napratec). وقد عانى بعض المرضى من ألم البطن والإسهال من مُكوّن الميزوبروستول.

وقد يحدث تقرُّح ulceration وتضيق في الأمعاء الدقيقة بسبب مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs ويوجد فقدان حفي للدم، والإسهال وسوء الامتصاص عند بعض المرضى، أي المتلازمة السريرية غير القابلة للتمييز عن داء كرون.

Renal effects التأثيرات الكلوية

ينقص الجريان الدموي الكلوي بسبب تثبيط تخليق البروستاغلاندينات الكلوية الموسعة للأوعية؛ النتيجة هي احتباس الصوديوم والسائل وإمكانية ارتفاع ضغط الدم الشرياني. قد يحدث فشل كلوي عندما يعتمد الترشيح الكلبي على فعل البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية، مثال ذلك، عند المسنين، والمصابين بالمرض الكلوي الموجود سابقاً، ونشع (تليف) الكبد، وفشل القلب، أو مع المعالجة المدرة للبول الكافية لانخفاض الحجم داخل الوعائي.

Analgesic nephropathy اعتلال الكلية بالمسكنات

يسبب مريض مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs (أكثر من الأدوية إفرادياً) المأخوذ على نحو متكرر ضرراً كلوياً وحيماً وواضحاً ومتعلّز العكس غالباً، والتهاب الكلية الخلالي interstitial nephritis ونخر الخليمات الكلوي renal papillary necrosis والفشل الكلوي الحاد؛ يبدو أن سبب هذه التأثيرات جزئياً على الأقل هو الإقفار ischaemia بسبب تثبيط تكوين البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية المنتجة موضعياً. وتعدّ الحالة أشيع عند الأشخاص الذين يتناولون جرعات مرتفعة وعلى مدى سنوات كالروماتيزم الزمن الوخيم والمصابين بالاضطراب الشخصي. وفي حين يبدو أن اعتلال الكلية بالمسكنات يتصاحب مع سوء الاستعمال الطويل الأمد لمزيج من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، فإن البيّنة القوية على أن الفياسيتين phenacetin

استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs³. وتتعلّق السمية بالنجاعة المضادة للالتهاب. رُكّب تحليل مبتا لحوالي 12 دراسة وبائية ذات شاهد، مركبات مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الشائعة وفقاً لملها إلى إحداث مضاعفات معدية معوية⁴. وقد تصاحب الأزابروازون azapropazone، والبيروكسيكام، والكيبروفين والاندوميثاسين مع اختطار مرتفع (وكان للأزابروازون مِثْلٌ لإحداث مثل هذه الآثار الضائرة تفوق 9.2 مرة الجرعة المحفظة للإيبوبروفين).

ويبدو أن بيّنة التجربة السريرية عموماً تدعم نظرية أن مشطبات COX-2 الانتقائية فعالة بقدر فعالية المركبات غير الانتقائية على COX-2 ولكن الآثار الضائرة أقل مع الانتقائية؛ فمثلاً يُعدّ تحمّل الميلوكسيكام meloxicam أفضل من الديكلوفيناك أو البيروكسيكام^{5,6}. وكان الاختطار النسبي للتأثيرات المعدية المعوية الوحيدة (القرحات الهضمية النازفة) بسبب الروفيكوكسيب rofecoxib (انتقائي على COX-2) 0.51 مقارنةً مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs التقليدية⁷. ولا تزال الأدوية الانتقائية على COX-2 تتصاحب مع أعراض عسر هضم قوية (عسر الهضم، وحرقة الفؤاد heartburn)، وقد تنتج هذه التأثيرات عن تثبيط التأثير المحصّن للـ COX-2 المُعبّر expressed عنها بنويّاً في المعدة.

وفي الممارسة، لا يتحمل قلة من المرضى جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. قد يتفعون من إعطائها بالمشاركة CO-administration مع مشط مضخة البروتون proton pump inhibitor، أو مُحصر مستقبلية - الهيستامين H₂ أو مضاهي البروستاغلاندين، ميزوبروستول misoprostol. ولمواجهة هذه المشكلة وُجدت بعض مضادات الالتهاب غير

³ Hawkey CJ 1996 Scandinavian of Gastroenterology 220:124-127, 221:23-24 (Suppl).

⁴ Henry D et al 1996 British Medical Journal 312:1563

⁵ Hawkey CJ et al 1998 British of Rheumatology 37:937

⁶ Dequeker J et al 1998 British Journal of Rheumatology 37:946

⁷ Langman M J et al 1999 Journal of the American Medical Association 282:1929

كان مسؤولاً على نحو خاص جعلت هذا الدواء مُستبعداً⁸.

الكيميائية الإفرادية لاحقاً.

التأثيرات الجلدية Cutaneous effects

يحدث الشرى، والتهاب الأنف الوخيم والربو عند الأفراد المستعدين، ومثال ذلك، المصابين بداء السلالات الأنفية nasal polyposis، والمعرضين لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، وعلى نحو ملحوظ الأسبرين؛ وقد تكتشف الآلية تشبيهاً لتحقيق البروستاغلاندينات الموسعة للقصبات، وعلى نحو ملحوظ PGE₂ (راجع التفاعلات الأرجية الكاذبة Pseudoallergic reactions، الفصل 8). وتتضمن التأثيرات الأخرى على الجلد، التحسس الضوئي Photosensitivity، وإحمامي المتعددة الأشكال، والشرى، وتقرُّش الأنسجة المتوسطة البشرية السام toxic epidermal necrolysis.

تتضمن التأثيرات العامة الأخرى، الركود الصفراوي cholestasis، والسمية الخلوية الكبدية، وقلة الصفائح، وقلة العدلات، وعدم تنسج الكريات الحمراء، وفقر الدم الانحلالي. وقد تقل الإباضة أو تتأجل (قابلية للعكس).

وسنقدم وصف التفاعلات الضائرة التي قد تتعلق بأصاف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs

التأثيرات INTERACTIONS

تُقدم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs نطاقاً من التأثير، من خلال آليات ديناميكية دوائية وحرارية مختلفة، مع:

- مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين ACE inhibitors ومُناهضات الأنجيوتنسين II: هناك احتطار الخلل الكلوي وفرط بوتاسيوم الدم.

- مضادات المكروب الكينولونية: قد تحدث الاختلاجات عندما تعطى مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بالمشاركة معها.

- العوامل المضادة للتخثر (الوافارين) والمضادة للصفائح (التيكلوپيدين ticlopidine، والكلوپيدوغريل clopidogrel). إن التصاق الصفائح المنقوص وضرر السبيل المعدي المعوي بسبب مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs يريد احتطار النزف الهضمي (وعلى نحو ملحوظ مع الأزابروازون azapropazone). يثبط الفينيل بوتازون وربما الأزابروازون استقلاب الوافارين مما يزيد تأثيره.

- مضادات السكري Antidiabetics: يثبط الأزابروازون والفينيل بوتازون استقلاب السلفونيل يوريا الحافضة لسكر الدم، مما يزيد شدة التأثير وأمدّه.

- مضادات الصرع: يثبط الأزابروازون والفينيل بوتازون استقلاب الفينيتوين والفبروات الصوديوم مما يريد احتطار سميتها.

- مضاد الفطريات: يرفع الفلوكونازول التركيز البلازمي للسلييكوكسيب celecoxib، وهذا الاحتطار يزيد سميته.

- مضادات فرط ضغط الدم: تنقص فعاليتها بسبب احتباس الصوديوم بواسطة تثبيط تكوين البروستاغلاندين الكلوي.

- مضادات الفيروسات: قد يرفع الريتونايفير ritonavir التركيز البلازمي للبيروكسيكام؛ قد تزيد NSAIDs السمية الدموية للزيدوفودين.

- السكلوسبورين: يُستثار التأثير السام للكلى بواسطة

⁸ أثناء جائحة النزلة الوافدة عام 1918، وصَفَ طبيب مُصنِّع كبر في بسدة سويديه مسحوقاً مضاداً للحمى يحتوي الفيناسيتين phenacetin، والفينازون phenazone (كلاهما NSAIDs) والكافيين. واعتقد الناجون من الوباء أنهم شعروا بزيادة لياقتهم وبعودة نشاطهم أثناء النقاهة عندما أخذوا المسحوق فاستمروا بحدوله بعد الشفاء. زادت الإستهلاك، حتى عتقدت العديد من العائلات بعدم إمكانية بدء اليوم بدون هذا المسحوق. وعالماً ما كانت تُقدم مضمومات مُقلَّعة من هذا المسحوق وعسى نحو جذاب كهنايا عيد الميلاد. واذت الوفيات بسبب لقصور الكلوي في "بلدة الفيناسيين"، ولم تزد في البلدان السويدية المُماثلة، وكانت الريادة في العقد 1952-61 نحو 3 أصعاف. ولقد قاوم عمال المصنع استقصاء هذا الشأن لدرجة حصول إحراق مُنظَّم لورق الاستبيان questionnaire حول تناول المسحوق. وقد اكتشفَ بالعمل أن معظم الذين استعملوا المسحوق، لم يستعملوه بسبب الألم، ولكن للمحافظة على سرعة العمل، بسبب "العادة habit"، أو لإزالة التعب fatigue (ربما يرجع هذا التأثير إلى الكافيين). إن زيادة معدل الوفيات جعلت المستهلكين يدركون على نحو فعلي أهمية الموضوع، ويُحدِّدُ إنجاز شيء كهذا نحو تدخين التبغ أو شرب الكحول (Grimtund K1964 Acta Medica Scandinavica 174: suppl. 405).

ADVERSE EFFECTS الآثار الضائرة

في بيان عام حول تأثيرات مصادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs غير المرغوبة في الفصل 15. إضافة لذلك، يظهر أدناه التفاعلات الضائرة التي تبدو ضمن أصناف كيميائية معينة، مع التعليقات على بعض الأدوية أفرادياً.

الباراسيتامول Paracetamol راجع ما سيأتي.

حمض الساليسيليك Salicylic acids راجع الأسيرين، لاحقاً.

حمض الأسيتيك Acetic acids. قد يسبب الإندوميثاسين احتباساً دائماً للملح والسائل. ويُعد الصداع شائعاً، وغالباً ما يشابه الشقيقة migraine، ويُعزى إلى الودمة المخية؛ يمكن الحد منه بالبداية بجرعة منخفضة وزيادتها تدريجياً. يحدث القيء، والدوخة، والرنح ataxia. تحدث تفاعلات أرجية وهناك تفاعلية متصالبة crossreactivity مع الأسيرين. قد يستتر الإندوميثاسين المرض الكلوي الموجود سابقاً. ويُفضل تجنّب أدوية هذه المجموعة عندما يوجد مرض معدي معوي، أو كلوي أو مرض في الجهاز العصبي المركزي أو عند وجود عدوى. وعلى نحو غير اعتيادي، قد تكون الآثار الضائرة على الكلية للسوليداك sulindac أقل حدوثاً من بين مصادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، إذ لا يبدو المستقلب الفعال (السلفيد sulphide) للسوليداك متبطاً لتحليق البروستاغلاندين الكلوي.

حمض الفيناميك Fenamic acid. إن الآثار الضائرة الرئيسية لحمض الميفيناميك mefenamic acid هي الإسهال، وعدم ارتياح أعلى البطن، والقرحة الهضمية وفقر الدم الانحلالي. قد يُطوّر المرضى المسنون المتناولون لحمض الميفيناميك فشلاً كلوياً غير قليل البول nonoliguric ولاسيما عندما يصابون بالجفاف dehydrated، مثلاً عند الإسهال؛ ينبغي تجنب الدواء أو استخدامه بحذر عند المسنين.

مصادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs.

• الأدوية السامة للخلايا cytotoxics: يُنقّص الإطراح التبيسي الكلوي للميثوتريكسات بالتنافس مع مصادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، مع احتطار سمية الميثوتريكسات (يجب إعطاء جرعة منخفضة من الميثوتريكسات أسبوعياً من هذا الحطر).

• مدرات البول: تسبب مصادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs احتباس الصوديوم وتُثَقِّص الحاجة المدرّة للبول والمضادة لمرط ضغط الدم؛ واحتطار فرط بوتاسيوم الدم مع مدرات البول المُستَتمّة للوتاسيوم؛ زيادة احتطار السمية الكلوية (مع الإندوميثاسين، والكيتوريلاك).

• الليثيوم: توجّل مصادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs إطراح الليثيوم من الكلية وقد تسبب الانسمام بالليثيوم.

مصادات الالتهاب غير الستيرويدية أفرادياً

Individual NSAIDs

تُظهر مصادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs المتاحة حالياً نوعاً من البنى الجزئية وتُصنّف عادةً بحسب تصنيفها الكيميائي. على كل حال فإن التجارب السريرية في التهاب المفاصل الروماتيزمي والفصال العظمي osteoarthritis قلما تجتد فروقاً ملموسة في الاستجابة للجرعات الوسطية من مصادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مهما كانت بنيتها، وهذا ينعكس بدون شك طرّز عملها الشائع. يستجيب نحو 60% من المرضى إلى أي مركب من مصادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs ويستجيب كثير ممن تبقى إلى دواء من مجموعة أخرى. مع ذلك، يستخدم التصنيع الهسوي (الكيميائي) هنا لأنه يقدّم إطاراً منطقياً؛ أكثر من ذلك، غيل الشاكلاات profiles السمية النوعية أيضاً إلى علاقتها بالمجموعة الكيميائية (انظر ما سيأتي). توجد مُعطيات مُلخّصة حول مصادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs المرخصة في المملكة المتحدة في (الجدول 2.15).

الجدول 2.15: الأدوية المصادة للالتهاب غير الستيرويدية المرخصة في المملكة المتحدة.

الصفة الكيميائية	الاسم الجنييس	المركب	العمر التصفي	جرعة البالغ العادية
بارا-أميتوفيتول حمض الساليسيليك	باراسيتامول أسبرين	أسيتامينوفين acetaminophen حمض أسيتيل الساليسيليك	2 ساعة 15 دقيقة	1 غرام أربع مرات يومياً 300-900 ملي غرام. كمية كافية في اليوم أقصاها 4 غرام يومياً.
	ديفلوزيال diflusal	سالييلات	7-15 ساعة	500-1000 ملي غرام يومياً بجرعة أو جرعتين
حمض الأسيتيك	بنوريلات benorilate إندوميثاسين	إستر السالييلات - باراسيتامول إندول	4 ساعات	15 غرام كمية كافية في اليوم بتدأ 30 - 70 ملي غرام يومياً على 1 أو 2 جرعة، أعظمية 200 ملي غرام يومياً
	أسيميتاسين acemetacin	إندول	3 ساعات	60 ملي غرام مرتان يومياً أو ثلاث مرات
	سوليداك sulindac ديكلوفيناك الصوديوم	إندين indene حمض الفبيل أسيتيك	8 ساعات 2 ساعة	200 ملي غرام مرتان يومياً 75-150 ملي غرام يومياً على جرعتين مقسمتين.
	إيتودولاك etodolac	برابو كار بوكسيت pyranocarboxate	7 ساعات	600 ملي غرام جرعة معرطة
	كيتورولاك	كيتورولاك تروميتورول ketorolac trometamol	5 ساعات	
حمض الفيناميك fenamic acid	حمض الميفناميك mefenamic acid	فينامات fenamate	3 ساعات	500 ملي غرام ثلاث مرات في اليوم.
حمض البروبيونيك propionic acids	إيبوبروفين ibuprofen	حمض البروبيونيك	2 ساعة	1 - 2.4 غرام يومياً بعدة جرعات.
	فنبوفين fenbufen	حمض البروبيونيك	10 ساعات	300 ملي غرام صباحاً و 600 ملي غرام ليلاً، أو 450 ملي غرام مرتين يومياً.
	فينوبروفين fenoprofen	حمض البروبيونيك	3 ساعات	300-600 ملي غرام ثلاث مرات في اليوم أو كمية كافية أقصاها 3 غرام يومياً.
	فلوربيروفين flurbiprofen	حمض البروبيونيك	4 ساعات	150 - 200 ملي غرام يومياً على جرعات بجرعة، أقصاها 300 ملي غرام يومياً.
	كيتوبروفين ketoprofen	حمض البروبيونيك	1 ساعة	100-200 ملي غرام على 2-4 جرعات بجرعة.
	نابروكسين naproxen	حمض البروبيونيك	14 ساعة	250-500 ملي غرام مرتين يومياً.
	حمض التيابروفينيك tiaprofenic acid	حمض البروبيونيك	2 ساعة	600 ملي غرام بجرعة على 2-3 جرعات

الجدول 2.15: (تبع)

الصفة الكيميائية	الاسم الجنس	المركب	العمر النصفى	جرعة البالغ العادية
حمض الأنوليك	بيروكسيكام piroxicam	أو كسيكام oxicam	45 ساعة	20 ملي غرام مرة يومياً
Enolic acids	ملوكسيكام meloxicam	أو كسيكام	20 ساعة	7.5-15 ملي غرام مرة يومياً.
	تينوكسيكام tenoxicam	أو كسيكام	72 ساعة	20 ملي غرام مرة في اليوم
	آزابروبازون azapropazone	بنزوتريازون benzotriazone	18 ساعة	1.2 غرام يومياً بحمزة على جرعتين أو 4 جرعات.
	فينيل بوتازون	بيرازون pyrazone	72 ساعة	
الأدوية غير الحمضية	نابومتون nabumetone	نافثيل ألكانون naphthalcanon	22 ساعة	1 غرام ليلاً، إضافة إلى 500 ملي غرام - 1 غرام مرة يومياً، عند الضرورة.
	سيليكوكسيب celecoxib	كوكسيب coxib	10 ساعات	200-400 ملي غرام يومياً في جرعات بحمزة.
	أسكلوفيناك aceclofenac	حمض فينيل أسيتوكسي أسيتيك phenylacetoxycetic acid	4 ساعات	100 ملي غرام مرتين في اليوم
	روفيكوكسيب rofecoxib	كوكسيب coxib	17 ساعة	12.5 - 25 سي غرام/هم

الأدوية اللاحمضية Nonacidic drugs. ترتبط مجموعة الكوكسيب COXIBs مع آثار ضائرة معدية معوية أقل، ولكن الشاكلة profile العامة لباقي الآثار الضائرة لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs هي ذاتها. وتُعدّ احتمالية ترتبط مجموعة COXIBs مع زيادة إحتطار الأحداث القلبية الوعائية الختارية موضوعاً لدراسات التيقظ الدوائي pharmacovigilance. مستقدم المعطيات المكثفة أكثر حول الباراسيتامول والأسبرين فيما بعد، بسبب الأهمية والاستعمال الواسع لهذه الأدوية.

الباراسيتامول (أسيتامينوفين) (بانادول)

PARACETMOL (ACETAMINOPHEN)
(PANADOL)

يمكن بيع هذا المُسكّن المنزلي والمضاد للحمى للبالغين والأطفال بدون وصفة في المملكة المتحدة. وهو المستقلب الرئيسي للفيناسيتين المُستبعد الآن (راجع الفصل 15). وتُعدّ بجماعته المُسكّنة معادلة للأسبرين ولكن لجرعاته العلاجية تأثيرات مضادة للالتهاب ضعيفة (وكثيراً ما لا يُصنّف كأحد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs لأنّ الباراسيتامول يثبط تخليق البروستاغلاندين في الدماغ وفي

حمض البروبيونيك Propionic acids. إن الميزة الرئيسية لأدوية هذه المجموعة هي انخفاض وقوع الآثار الضائرة ولاسيما في السبيل المعدي المعوي، ولاسيما مع الإيبوبروفين في جرعته المنخفضة. وما عدا ذلك، فقد يحدث عدم ارتياح شرسوفي epigastric، وتفعيل القرحة الهضمية والنسرف. تتضمن التأثيرات الأخرى آلام الرأس headaches، والدرعة، والحمى والطفح rashes.

حمض الأنوليك Enolic acids. لاحظ العمر النصفى الطويل لكل دواء من هذه المجموعة عموماً، ومن ثم، الزمن المتوقع للوصول إلى حالة الثبات ($5 \times$ العمر النصفى). إن الآثار الضائرة هي تلك المتوقعة من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs عموماً، وتبدو الشكاوى المعوية وفي الجهاز العصبي المركزي هي الأشيع وتُعدّ التفاعلات السامة كثيرة مع الآزابروبازون azapropazone الذي ينبغي استخدامه فقط في التهاب المفاصل الروماتيزمي، والتهاب الفقار المُقسط والنقرس الحاد عندما تفشل الأدوية الأخرى. وتُعدّ الفينيل بوتازون ساماً نسبياً أيضاً (معدياً معوياً، وكبدياً، وكلوياً، وعلى نقي العظم)؛ ونادراً ما يُستطع باستثناء التهاب الفقار المُقسط تحت الإشراف التخصصي.

واحدة، وهي حوالي ضعفتان ونصف من الجرعة السريرية اليومية القصوى الموصى بها. وإن الرضى دوى الاختطار الخاص هم:

- الذين تُحَرِّضُ إنزيماتهم بسبب الأدوية أو الكحول بحيث تُكوِّن النُظُم الكبدية والكلوية مركب NABQI أكثر.
- الذين تسوء تغذيتهم (معاقة الكحول المزمنة، اضطراب الأكل، عدوى HIV) إلى مدى استفاذ النُظُم الكبدية والكلوية من الغلوتاثيون الذي يقترن مع NABQI (راجع ما سبق).

تُفضَّل النسبة الطبيعية الدولية INR (لرمن البروثرومين) على البيلوروبين وإنزيمات الكبد كراصد لضرر الكبد، ومن الأفضل تقييم الخلل الكلوي من خلال كرياتينين البلازما مقارنة مع اليوريا urea (التي تُستَقَلَب بالكبد). لا تظهر العلامات السريرية (الرقان، وألم البطن، والإيلام الكبدي) قبل مضي 24 - 48 ساعة على فرط الجرعة overdose وعندما يحدث فشل الكبد فإنه يحدث بين الأيام 2 و7 بعد فرط الجرعة. ولابد من تذكُّر هذا التأجيل بسبب إمكانية إنقاذ حياة التسممين بالفعل الإستباقي الفعال فقط (راجع ما سيأتي). يُعَدُّ التركيز البلازمي للباراسيتامول ذا قيمة تكهنية؛ فعندما يقع فوق المخطط نصف اللوغارمي الذي يصل النقاط بين 200 ميلي غرام/لتر (1.32 ملي مول/لتر) عند 4 ساعات بعد الابتلاع ingestion إلى 50 ميلي غرام/لتر (0.33 ملي مول/لتر) عند 12 ساعة، فإن الضرر الكبدى الخطير يكون ممكناً. يتعرض المرضى المُحَرِّضَة إنزيماتهم أو السيئي التغذية (راجع ما سيأتي) للاختطار عند 50% من هذه التراكيز البلازمية (ولا يعول على التراكيز البلازمية المقاسة قبل 4 ساعات بسبب عام اكتمال الامصاص)

تستعمل المبادئ العامة لتحديد امتصاص الدواء (الفصل 9) عندما يُشاهد المريض في خلال 4 ساعات. ويُعَدُّ الفهم المُتَشَطُّ فعالاً فموياً، ولكن يجب أن يراعى قرار استعماله قدرته على رَبط الدِرياق antidote الفموي (ميثيونين methionine). وتوجَّه المعالجة النوعية إلى إعاضة مخزون غلوتاثيون الكبد الذي يتولَّف مع مقدار من المستقلَّب السام

الباراسيتامول يثبط تخليق اليروستاجلاندين في الدماغ وفي المحيط ولكن بصعوبة؛ لا يؤثر على وظيفة الصفائح. يُعَدُّ الباراسيتامول فعالاً في الألم الخفيف والمعتدل كالصداع وألم عسر الطمث وهو مفيد أيضاً عند المرضى الذين ينبغي أن يتجنبوا الأسبرين بسبب عدم التحمُّل المعدى، والميل إلى السرف أو الأرحية، أو لأن عمرهم دون الثانية عشر > 12 عاماً.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يُمَصَّن الباراسيتامول جيداً (العمر النصفى 2 ساعة) من السبيل الهضمي وتزال فعاليته في الكبد على نحو رئيسي بالافتراق على شكل غلوكورونيد وسلفات. وتشكُّل أيضاً مُستقلَّبات أصغرية للباراسيتامول أحدها ناتج أكسدة، وهو N أسيتيل بارا - بنزوكينون إيمين N acetyl-P-benzoquinonei- mine (NABQI) الذي يُعَدُّ متفاعلاً كيميائياً شديداً. تصبح هذه المادة عديمة الأذى على نحو طبيعي بالافتراق مع الغلوتاثيون glutathione. ولكن إمداد الغلوتاثيون الكبدى محدود وعندما يكون مقدار NABQI المتكوَّن أكبر من الغلوتاثيون المتاح، فإن زيادة المستقلَّب تؤكسد مجموعات الثيول (SH) للإنزيمات الهامة، مما يُسبِّب موت الخلية. وهذا يشرح السبب في أن الدواء المأمون طبيعياً يمكن أن يسبب نخرأً كبدياً وكلوياً في فرط الجرعة overdose (تحتوي الكلتيان أيضاً إنزيمات المؤكسدة للدواء).

الجرعة Dose الجرعة العموية هي 0.9 إلى 1 غرام كل 4 - 6 ساعات، وأما الجرعة القصوى فهي 4 غرام يومياً.

الآثار الضائرة Adverse effects. يمكن تحمل الباراسيتامول جيداً في المعدة عادةً بسبب كون تثبيط تخليق اليروستاجلاندين ضعيفاً محيطياً؛ وكثيراً ما تحدث تفاعلات أرحية وطَفَح جلدي. وقد يؤهب الاستخدام اليومي الطويل الأمد وجرعة عالية لحدوث مرض كلوي مزمن.

فرط الجرعة الحاد Acute overdose. يمكن أن يحدث ضررٌ خلوي كبدى وخيم ونخر نيسي كلوي بسبب تناول 150 ميلي غرام/كيلو غرام (حوالي 10 أو 20 قرص) بجرعة

(Pameton)، حيث يؤكد محتوى الميثيونين على المحافظة على تراكيز الغلوتاثيون الكبدية عند استخدام الدواء في الجرعة العلاجية (وفرط الجرعة). ولكن مشكلة التأكيد على هذا الاستعمال على الناس الذين قد يتفجعون من مثل هذه الرعاية لم تُحل بعد، لأن الباراسيتامول يُباع مباشرة للعموم وإن المستحضر المسجل الملكية المذكور أغلى بكثير من الباراسيتامول الشائع. والمسألة الأبسط، أنه يبدو أن إقاص حجم العبوة pack-size التي يُباع فيها الباراسيتامول للعموم، يُنقص من استعمال الباراسيتامول كوسيلة للإضرار المتعمد بالنفس.⁹

الأسبرين (حمض أسيتيل الساليسيليك)

ASPIRIN (ACETYL SALICYLIC ACID)

أدخل الأسبرين (حمض أسيتيل الساليسيليك عام 1899؛ وهو أشيع شكل تُؤخذ به الساليسيلات. يحتوي لحاء شجرة الصفاف (*Salix*) مادة ساليسين salicin الذي يُشتق منها حمض الساليسيليك؛ استخدم للحميات في القرن الثامن عشر كبديل رخيص للثمن للحاء الكينا (كينين) المستورد.

طرز الفعل Made of action. يُعد حمض أسيتيل الساليسيليك فريداً بين مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs لأنه يثبط COX على نحو متعذر العكس irreversibly بأسيتلة acylating المقر الفعال للإنزيم، مما يمنع تكوين منتجات تتضمن الثرومبوكسان، والبروستاسيكلين والبروساغلانديبات الأخرى، إلى أن تُخلق زيادة من COX. يُماه حمض أسيتيل الساليسيليك سريعاً إلى حمض الساليسيليك في البلازما. ولحمض الساليسيليك فعل مضاد للالتهاب أيضاً، ولكنه يُظهر تأثيرات إضافية هامة على التنفس، والاستقلاب المتوسط وتوازن الحمض - الأساس، ويُعد مهيجاً irritant هوائياً للمعدة.

إن الأفعال المضادة للالتهاب، والمضادة للحمى والمسكنة للأسبرين هي أفعال تمتلكها مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs عامة (راجع ما سبق). وإن الأفعال

المتوافرة للأذى ويُنهيه. لا يمكن استعمال الغلوتاثيون نفسه لأنه ينعذ إلى الخلايا على نحو ضعيف، ولكن N-أسيتيل سيستئين (NAC) (Parvlex) والميثيونين فعالان لكونهما طلائع لتخليق الغلوتاثيون. ويُعد NAC أكثر فعالية لأن تحويله إلى غلوتاثيون يتطلب إنزيمات أقل؛ ويُعطى أيضاً بالتسريب الوريدي، وهذه ميزة إذا كان المريض يتقيأ. ويمكن استعمال الميثيونين methionine وحده لبدء المعالجة عندما لا تتوفر تسهيلات تسريب NAC حاصلاً.

إن تأسيس مثل هذه المعالجة الباكورة هو الأفضل وينبغي البدء بها عندما:

- يكون تقدير ما تناوله المريض أكثر من 150 ميلي غرام/كيلو غرام، وبدون انتظار قياس التركيز البلازمي.
- عندما يشير التركيز البلازمي إلى أرجحية الضرر الكبدي (راجع ما سبق).
- وجود أي ارتياب حول المقدار المأخوذ أو توقيته.

يُعطى NAC بالوريد 150 ميلي غرام/كيلو غرام في الدكستروز 5% (200 مل) على مدى 15 دقيقة؛ ومن ثم 50 ميلي غرام/كيلو غرام في الدكستروز 5% (500 مل) على مدى 4 ساعات؛ ومن ثم 100 ميلي غرام/كيلو غرام في الدكستروز 5% (1000 مل) على مدى 16 ساعة، ويصل إلى حوالي 300 ميلي غرام/كيلو غرام تقريباً في خلال 20 ساعة. وفي حين أنه أكثر فعالية عندما يُعطى في خلال 8 ساعات من فرط الجرعة overdose، تُظهر البينة أن المعالجة المستمرة حتى 72 ساعة توفر المنفعة أيضاً.

ينبغي قياس INR وكرياتينين المصل يومياً. وعندما يتعدى INR الرقم 2 يوجد اختطار من العدوى والنزف المعدي، ويبعي إعطاء مضاد ميكروبات مع سوكرالفات sucralfate أو صادة لمستقبلات الهيستامين H₂ وقائياً. ينبغي إماهة المريض hydrated وموازنة سوائله جيداً؛ إن هبوط التاج البولي، الذي يشير إلى التخثر الأنوبي الكلوي الحاد، يشير إلى ضرورة تحسيس الجريان البولي (راجع الفصل 23).

سوق توليف الباراسيتامول - ميثيونين (co-methiamol)

الإضافية التالية وثيقة الصلة بالأسبرين:

• يعود التأثير المضاد للصفائح إلى إزالة فعالية COX الناعمة في الصفائح، مما يمنع تخليق الثرومبوكسان. ولما كانت الصفائح غير متوترة فلا يمكنها تجديد الإنزيم مثل الخلايا المتوترة، ويعتمد استئصال إنتاج الثرومبوكسان على دخول صفائح جديدة إلى الدوران (إن مدى عمر الصفائح 8 أيام). ولذا يمكن إنحاز تأثير مستمر مضاد للصفائح بجرعات منخفضة.

• يُعَدُّ تسبب التنفس مُمَيَّزًا للتسمم بالأسبرين ويَحْدُثُ تنبيه مركز التنفس على نحو مباشر وغير مباشر بالإنتاج الزائد لثاني أكسيد الكربون CO_2 (راجع ما سيأتي).

• تُعَدُّ التأثيرات الاستقلابية التي تتضمن زيادة استهلاك O_2 وإنتاج CO_2 وثيقة الصلة بتناول الأسبرين بجرعة مفرطة.

• يُنقص الأسبرين في جرعته المرتفعة إعادته الامتصاص الأنبوية لليورات urates (تُحْمَلُ المادتان بالآلية نفسها)، ولكن تُفَصَّلُ العلاجات الأخرى من أجل فرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia. ينبغي بالواقع تجنب الأسبرين في النقرس gout لأن الجرعات الصغيرة (> 2 غرام /يوم) تثبط إفراز اليورات، وتسبب احتباس اليورات، وبالموازاة فإن تأثيراته على إزالة اليورات ضائرة.

الحرائك الدوائية pharmacokinetics. يمتص الأسبرين (العمر النصف 15 دقيقة) جيداً من المعدة والسبيل المعوي العلوي. تزيل الحَلْمَةُ مجموعة الأسيتيل، وتزال فعالية الساليسيلات الناتجة بالاقتران مع الغليسين glycine. ويجري هذا التفاعل بالجرعات العلاجية المنخفضة بحرائك الرتبة الأولى بالعمر النصف الذي يبلغ حوالي 4 ساعات، ولكن تصبح العملية متشبعة saturated على نحو متدرج مع الجرعات العلاجية الأعلى وفرط الجرعة، أي تصبح الحرائك من الرتبة صفر، ويوجد معظم الدواء في الجسم على شكل سالييلات. فالمشكلة مع فرط الجرعة هي إزالة السالييلات.

يمكن المحافظة على تركيز بلازمي ثابت على نحو معقول بإعطاء الأسبرين فموياً كل 6 ساعات، ولكن يوجد اختطار تراكم مقادير سامة عندما تعطى الجرعة المرتفعة على نحو

متكرر، ويُعَدُّ الطنين tinnitus علامة تحذيرية مفيدة.

إن السالييلات عبارة عن أنيون anion عضوي، وبالإضافة لخضوعها للترشيح الكبيبي، فإنها تُفَرَّزُ بالأنبوب الكلوي الدائري (أنظر اليورات أيضاً، الفصل نفسه).

الجرعات Doses. يستعمل 75 - 150 ميلي غرام /يوم للحماية من الانسداد الوعائي الخثاري thrombotic، و300 ميلي غرام كمعالجة عاجلة لاحتشاء عضل القلب؛ و300 - 900 ميلي غرام كل 4 - 6 ساعات للمسكين.

الآثار الضائرة Adverse effects. التأثيرات المعدية هي التأثيرات العامة لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs.

أما التأثيرات الخصوصية المصاحبة للأسبرين فهي:

• يتجنى التسمم بالسالييلات salicylism (أعراض الجرعة المرتفعة جداً) بالطين وصعوبة السمع، والدوخة، والصداع والتخليط confusion.

• الأرجية Allergy يُعَدُّ الأسبرين سبباً شائعاً للأعراض والعلامات الأرجية أو الأرجية الكاذبة pseudoallergic. يُظهر المرضى التهاب الأنف الوخيم، والشرى، والوذمة الوعائية angioedema، والربو والصدمة. وإن من يعانون سابقاً من شرى معاود، وسلاتل polyps أنفية أو ربو يُعَدُّون أكثر حساسية.

• متلازمة راي Reye's syndrome تربط اليئة الوبائية استخدام الأسبرين مع تطوّر متلازمة راي البادرة (اعتلال الدماغ، وإصابة الكبد) عند الأطفال الشافين من العدوى الفيروسية الحموية febrile (التفسي، الحُمَاق varicella). وبالتسليم هذا، ينبغي عدم إعطاء الأسبرين للأطفال دون 12 عاماً ما لم يكن داعي الاستعمال نوعياً، مثل التهاب المفاصل الينفي، وينبغي تجنبه عند هؤلاء حتى 15 عاماً ضمناً (يفضل البارسييتامول). وينبغي تثقيف الأبوين بعدم استخدام الأسبرين بمبادرة منهم كما هو سائد، وبدون وصفة.

فرط الجرعة Overdose. يُحْدِثُ فرط الجرعة المعتدل (السالييلات البلازمية 500 - 750 ميلي غرام/لتر) الغثيان، والقىء، وعدم الارتياح الشرسوفي epigastric، والطين،

والصمم deafness، والتعرق، والسحونة pyrexia، والتلملل restlessness، وتسرع النَّفْس tachypnoea ونقص بوتاسيوم الدم. وقد يُسبب فرط الجرعة الكبير (الساليسيلات البلازمي < 750 ميلي غرام/لتر) الوذمة الرئوية، والاستلحات، والسُّبات، مع التحفاف الوخيم، وفرط الكيتون ketosis. ولا يُعدّ السرف اعبيادياً، على الرغم من تأثير الأسبرين المضاد للصبغيات.

تُعدّ التبدلات الاستقلابية هامة؛ كلما ارتفع التركيز البلازمي للساليسيلات يحدث ما يلي:

- يتطوّر القلاء alkalosis التنفسي مباشرة، بسبب تنبيه مركز التنفس، وعلى نحو غير مباشر بإنتاج CO_2 الزائد (مر استهلاك O_2 الزائد محيطياً بسبب عدم اقتران الفسفرة الأكسدية).

- ترتفع باهاء pH الدم كذلك، وتُعوّض بفقدان الكلية للبيكربونات الذي يترافق بالضرورة بأيونات الصوديوم والبوتاسيوم والماء؛ فينتج التحفاف ونقص بوتاسيوم الدم. وإن نقصان بيكربونات البلازما يحرم الجسم من أحد أنظمتها الدائرة buffering فيصبح عرضةً للحماض acidosis الاستقلابي على نحو خاص.

- ينجم الحماض الاستقلابي metabolic acidosis نتيجةً لعوامل عدّة تتضمن تراكم حموض اللاكتيك واليروفيك بسبب التداخل السمي مع إنزيمات دورة حمض الستريك، وتنبيه استقلاب الشحم مُسبباً زيادة إنتاج الأجسام الكيتونية. وقد يسبب الحمود التنفسي السمي الآجل احتباس CO_2 .

عادةً ما يُطوّر البالغون الذين يستعملون كمية ضخمة مفردة قلاء تنفسياً. ويوحى الحماض الاستقلابي بوجود تسمم وخيم. وغالباً ما تُشاهد الصورة المختلطة سريرياً. ويكون الحماض الاستقلابي الوخيم أكثر حلوئاً عند الأطفال دون 4 أعوام مقارنةً مع القلاء التنفسي، ولاسيما عند ابتلاع الدواء على مدى ساعات كثيرة (إذ ينخدعون بحلاوة الطعم).

المعالجة Treatment. لا بدّ من إجراء سلسلة قياسات

للساليسيلات البلازمية لرصد مسار فرط الجرعة، من أجل إمكانية ارتفاع التركيز على مدى الساعات الأولى من الابتلاع ingestion. يُطبّق التدبير العام للقياسات الموصوف في الفصل 9، ولكن ما يرد أدناه له صلة وثيقة بفرط حرعة الساليسيلات.

- الفحم المنشط 50 غرام بالفم، يمتزّز الساليسيلات ويمع امتصاصها من السبيل الهضمي؛ لم يُعدّ يوصى كثيراً بغسل المعدة أو استخدام المقيء.

- تصحيح التحفاف Correction of dehydration غالباً ما يُعطى الديكستروز 5% وريدياً مع إضافة البوتاسيوم.

- اضطراب الحمض - الأساس. لا يحتاج القلاء alkalosis أو حليط القلاء/الحماض إلى معالجة نوعية. يُعالج الحماض الاستقلابي ببيكربونات الصوديوم، التي تُقلّون البول فتسرّع إزالة الساليسيلات في البول (راجع الفصل 7).

- قد يكون الديال الدموي haemodialysis ضرورياً، إما عندما ينشأ الفشل الكلوي أو عندما يتعدى تركيز الساليسيلات البلازمي 900 ميلي غرام/لتر.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الموضعية

TOPICAL NSAIDS

ثمة العديد من المستحضرات الموضعية المصادة للالتهاب غير الستيرويدية، وعلى سبيل المثال الإيبوبروفين (Ibuprofen)، والديكلوفيناك (Voltarol emulgel)، والبيروكسيام (Feldene) والكيتوبروفين (Oruvailgel). والعرض هو التأثيرات تراكمية علاجية موضعية بدون التأثيرات الجموعية systemic (غير المرغوبة). ولا ينبغي استعمال هذه المستحضرات على الجلد الممرّق أو الملتهب، أو على الأغشية المخاطية، وقد تسبب محسّساً ضوئياً وتفاعلات جلدية موضعية. ومع أن الامتصاص الجموعي أقل من حالة المستحضرات الفموية، فثمة تقارير عن سمية معدية معوية وكلوية مصاحبة مع استخدامها. وتتاح مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs أيضاً على شكل تحاميل، ويفضلها بعض المرضى. وقد تحدث كلّ من التأثيرات الجانبية الموضعية والجموعية.

المعالجة الدوائية لالتهاب المفاصل

Drug treatment of arthritis

يُعدّ تفريج ألم المفاصل، والتورم والتقيس أولوية بالنسبة للمرضى. وبالإضافة لتوفير تفريج الأعراض، يجب على الطبيب تجنب التأثيرات الطويلة الأمد لالتهاب المفاصل غير المعالج بدرجة كافية، التي تؤدي إلى فشل المفاصل المتطلب لراحة تقويم عظام orthopaedic متعددة. لا يوجد شفاء من التهاب المفاصل (ما عدا التهاب المفاصل الالتهابي)، وكثيراً ما تكون الأدوية المتاحة غير مُتحملة. ويلتفت العديد من المرضى بالتهاب المفاصل إلى العلاجات التكملة complementary التي قد تتأثر مع الأدوية التقليدية. وعادةً ما تتطلب المعالجة الناجحة لالتهاب المفاصل أسلوباً متعدد الاختصاصات multidisciplinary مع معالجة فيزيائية، ومعالجة مهنية occupational وملائمتها مع دور المريض، وجميعها هامة.

المعالجة الأعراضية

SYMPTOMATIC TREATMENT

تتيح مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تفريجاً أعراضياً كبيراً وتحسّن المشاعر السريرية لفعالية المرض مثل تورم المفاصل، ولكنها لا تحسّن نتيجته، أي تخريب المفاصل. إن الاستراتيجية الحالية لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي هي البدء بالمعالجة بالأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض (DMARDs) الوعية في المرحلة الباكرة، حيث أظهرت هذه العوامل أنها تنقص تضرر المفاصل (الشكل 3.15). ويستمر كثير من المصابين بالتهاب المفاصل الروماتيزمي بتناول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs حتى عندما يُنجرون DMARDs. ويستخدم المصابون بالفصال العظمي osteoarthritis مضادات الالتهاب غير الستيرويدية بكثافة.

المعالجة المعدلة للمرض

DISEASE-MODIFYING TREATMENT

إن الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض (DMARDs) هي عموماً مُعدلات مناعية يعتقد أنها ترمم بيئة مناعية طبيعية ضمن الغشاء الزليلي synovium للمفصل. وتستخدم

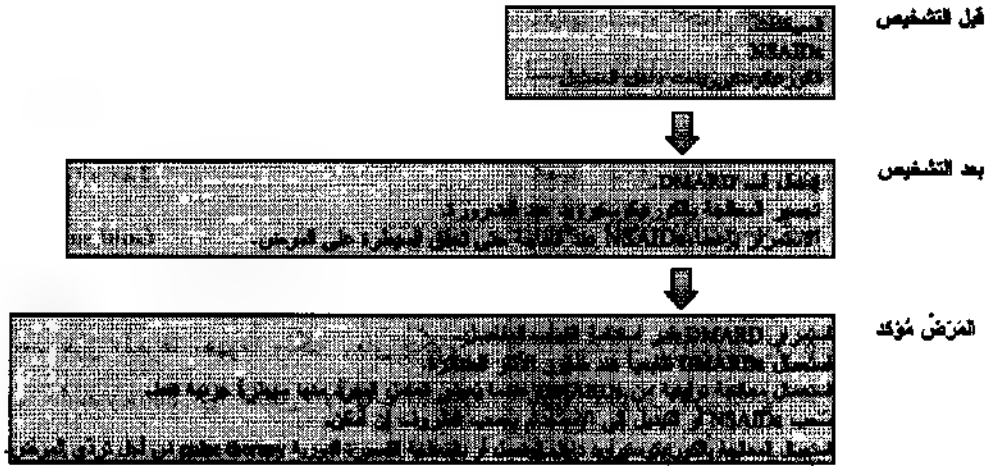
DMARDs على نحو رئيسي لالتهاب المفاصل الروماتيزمي وفي المرض المفصلي المحيطي المتصاحب مع اعتلال الفقار spondyloarthropathy.

أما المنافع فهي إنقاص ألم المفاصل وتورمه وتقيسه، وإنقاص تضرره على المدى الطويل. وإن الآلية الرئيسية الهامة في إنجاز هذه النتائج غير مفهومة على نحو مؤكد لأي من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs، على الرغم من معرفة بعض أفعالها يُعد الميثوتريكسات methotrexate والسلفاسالازين مثلاً أدوية مضادة للقلوات على نحو أولي، في حين يؤثر السيكلوسبورين على وظيفة الخلية التائية T-cell.

تختلف الأدوية بسرعة بدء فعلها، التي تستغرق من أسابيع حتى شهور على نحو عام. وإلى حين بدء عملها وحتى بعد ذلك غالباً، يحتاج معظم المرضى لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، وقد يتطلبون معالجة بمتسرة bridging therapy بالكورتيكوستيرويد (بالفم p.o.) أو بالعصل i.m.، أو بالوريد i.m. أو بالمفصل. ومثل جميع تأثيرات الجهاز المناعي، يُطلب الرصد المنتظم لضمان السحب المفاجئ والمعالجة الداعمة إذا نشأ تثبيط النقي مثلاً. ويتطلب معظم المرضى رصد عضو آخر على الأقل، مثل الكلية أو الكبد. وكمبدأ عام ينبغي على المرضى الذين يستعملون الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARD ألا يأخذوا اللقاحات الحية، بسبب حالة كبت المناعة عندهم، ويمنع استعمال الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs أثناء الحمل والإرضاع. ويعالج المرضى بوساطة الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs من قبل المختصين، وما يُقدّم لها ما هو إلا بيان عام حول الأدوية وطُرز استخدامها.

الميثوتريكسات Methotrexate

يعمل الميثوتريكسات بالتثبيط السافسي لإنزيم عترة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase، ولكنه يمتلك تأثيرات على الإنزيمات الأخرى المُكتنمة في تخليق البروتين وتأثيرات مضادة للالتهاب ومُعدلة للسيتوكين. ويُعد هذا الدواء مشابهاً بنويماً لرباعي هيدروفولات tetrahydrofolate ويدخل الخلايا



الشكل 3.15: مبيان المعالجة الدوائية لالتهاب المفاصل الروماتيزمي.

الميثوتريكسات الأفضّل تحملاً من بين الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs جميعها ويستمر أكثر من نصف المرضى الذين يستهلّون المعالجة به يتناولوه لأكثر من 5 سنوات لاحقة. ويُنقّص الغثيان وقرحات الفم أو تُزال بإضافة حمض الفوليك. يُعدّ الارتفاع العابر لناتقات الأمين transaminases الكبدية شائعاً (حتى 30%) ويمكن تدبيره بالانقطاع المؤقت عن الدواء. وقد تحدث قلّة الكريات الشاملة pancytopenia كاستجابة داتية التحساس idiosyncratic في أي وقت، أو قد تُعزّر بالإعطاء المشترك مع دواء آخر مضاد للفولات، مثل التريمثوبريم. قد ينشأ تشمع الكبد مع الاستخدام الطويل الأمد (ولاسيما عند المصابين بالصدفية). إن التهاب الرئة الخلالي interstitial نادر الحدوث ولكنه يُعدّ مضاعفةً قاتلة بشدة. ويُعدّ الميثوتريكسات ماسحاً وينبغي عدم وصفه للنساء ما حول سن الإياس premenopausal ما لم يُحتَبر منع الحمل بدرجة كافية.

السلفاسالازين Sulfasalazine

يتضمن جزئي السلفاسالازين السلفايرين وحمض 5-أمينو ساليسيليك المتصلين برابط - آزو الذي ينشطر بالجراثيم القولونية، مُطلقاً أجزائه المكوّنة. يمتلك السلفايرين كسلفوناميد فعلاً مضاداً للفولات يُعتقد أنه نافع لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، في حين يعتقد أن جزء الساليسيلات فعالاً في داء الأمعاء الالتهابي؛ ويظهر الوصف الأشمل في

باستعمال نظام النقل الفعال للفولات وحمض الفوليك، ويبقى في الخلية لأسابيع كثيرة. يمتص من السبيل المعوي بعملية فاعلة مستخدمة أيضاً بالفولات. يُزال من البلازما بالقبْط الخلوي والاطراح الأنوبي للدواء غير المستقلّب (العمر التصفي 5 ساعات). يستعمل الميثوتريكسات على نطاق واسع وكأنه من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARD لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، والتهاب المفصل في الصدفية psoriatic arthritis، ولتأثيراته المؤفّرة للستيرويد في كثير من الحالات، ولاسيما عندما لا يمكن تحمل الأراثيوبرين arathioprine. ويُستخدَم الميثوتريكسات بجرعة مرفعة، مع الإنقاذ بحمض الفوليك، لعلاج الخباثات malignancies الصلبة والدموية (راجع الفصل 30). ويُعطى الميثوتريكسات بالجرعة المنخفضة ترقّي التهاب المفاصل الروماتيزمي. وإن البينة على التأثير المعدّل للمرض في التهاب المفصل في الصدفية قليلة الاستعراف، ولكن غالباً ما يُفضّل الميثوتريكسات على الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs الأخرى لتأثيره النافع لآفات الجلد.

عادةً ما يعطى الميثوتريكسات بجرعة 7.5 ملي غرام بالعم أسبوعياً مبدئياً، ويراد إلى مقداره الأقصى أي حوالي 20 ملي غرام في الأسبوع.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. يُعدّ

تقديمها للنساء المحتمل حملهن بالأطفال بدون التقييم الحريص للمنافع والمخاطر من استعماله في كل حالة فردية. واستعمال الذهب أقل شيوعاً من السلفاسالازين أو الميثوتريكسات كخط اختيار أول من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARD بسبب سميته المعروفة.

الأزاثيوبرين Azathioprine

يستقلب الأزاثيوبرين إلى 6- ميركاتوبورين (راجع الفصل 30)، المسؤول عن العديد من أفعاله وليس كلها، كمثبط لتخليق البورين. ويُحَلَّ بوضوح بالاستجابة المناعية الخلوية، لوظيفة اللمفاويات البائية B والثائية T. ونتيجةً لتعدد الأشكال الجينية، يمتلك ما يقارب 1 من كل 300 شخص قوقازي Caucasiam مستويات منخفضة جداً من ناقلة أمين الثيوبورين (TPMT) thiopurine methyltransferase وهو الإنزيم المستقبل لمركب 6- ميركاتوبورين؛ وخطر تسمم هؤلاء الأفراد مرتفع بالجرعات الطبيعية من الأزاثيوبرين.

وإضافة لاستعماله لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، يستعمل الأزاثيوبرين لتأثيره الموفر للستيرويد sparing effect steroid في كثير من أمراض الماعة الذاتية، ككابت ماعة بعد زرع الأعضاء مثلاً، وللمحافظة على الهدأة remission في معالجة التهاب الأوعية vasculitis. نوقشت الأشياء الأخرى عن الأزاثيوبرين في مكان آخر من هذا الكتاب.

الآثار الضائرة Adverse effects. تتضمن العثيان، والإسهال، والطفح وتفاعلات فرط الحساسية؛ ويحدث تثبيط النقي والتحسس الضوئي أيضاً. ويتطلب رصدًا حريصاً. يقوي الألوپورينول allopurinol، وهو مثبط للرائتين أكسيداز، فعل الميركاتوبورين مع خطر السمية عندما تعطى هذه الأدوية بالمشاركة (راجع النقرس).

البنسلامين D-Penicillamine

لا يُعدَّ طَرَز عمل البنسلامين في التهاب المفاصل الروماتيزمي واضحاً ولكنه يُنقص عامل الروماتيزم وتركيز المعقدات المناعية في البلازما والسائل الزليلي symovial. ويُعدَّ فعله كحالب chelator لعدد من المعادن (بما فيها الذهب) قيماً في التسمم (راجع الفصل 9) والتَّكُّس الكبدى العدسي

الفصل 4. يستخدم السلفاسالازين مثل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARD لالتهاب المفاصل الروماتيزمي، واعتلال الفقار مع اكتناف المفاصل المحيطة، والتهاب المفاصل في الصدفية.

أملاح الذهب Gold salts

تعدُّل أملاح الذهب نوعاً من الاستجابات الماعية الخلوية والخلطية؛ لا يُعدَّ طَرَز مفعولها مفهوماً ولكنه يتعلق بتكوين سيانيد الذهب aurocyanide في مناطق الالتهاب. تناح أوروثيومالات الصوديوم sodium aurothiomalate بالحقن العضلي العميق أو الأورانوفين auranofin بالفم ولكن الذهب القموي أقل فعالية ونادراً ما يستخدم كمعالجة بدئية.

يُعدَّ تورُّع الذهب معقداً؛ إذ يرتبط بشدة مع ألبومين البلازما ويتوزع إلى الغشاء الزليلي الملتهب، والكلى والكبد. يتطرح الذهب على نحو رئيسي بالكلى وعمدى أقل في الغائط، وربما يدخله عن طريق الصفراء. ويبلغ نصف عمر الإزالة من البلازما 22 يوماً، ويتسق مع تراكيز حالة الثبات النسي يصل إليها بعد 3 شهور. وقد يبقى محتبساً في أحيار النسيج العميقة بعد 23 عاماً من وقف المعالجة.

وتشير الخبرة التراكمية إلى إمكانية الاستمرار بالمعالجة لمدة طويلة عندما يكون نافعاً وجيد التحمل.

الآثار الضائرة Adverse effects. تحدث عند حوالي ثلث

المرضى وقد يكون من الواجب إيقاف الذهب عند بعضهم. وتتضمن هذا الآثار الحكة، والتهاب الجلد والتهاب الساد glossitis والمعدة، وهي الأشيع، بالإضافة إلى قلة الكريات البيض وقلة الصفيحات وفشل النقي marrow (الذي قد يهدد الحياة)، والتضرر الكبدى والكلى (ونادراً المتلازمة الكلوية، بسبب التهاب الكلية الغشائي)، والتهاب الأعصاب المحيطية والاعتلال الدماغى. وتُعدَّ السمية الخطيرة نادرة مع المراقبة الحريصة (تعداد دم شهري وتحليل البول) ويوقف الدواء عند العلامة الياكرة على الأذى. وينبغي البدء بالعامل الخالب chelating عند ظهور أي تأثير خطير أو أي تأثير لا يختفي بسرعة؛ وربما يُفضَّل ثنائي الميركابول dimercaprol على البنسلامين. لا تستط أملاح الذهب في الحمل ولا ينبغي

hepatolenticular. يُمتَصّ البنسيلامين على نحو غير كامل ولكنه كافٍ عقب إعطائه بالفم ويصحح للاستقلاب الكبدي، وتُطرح المنتجات في البول والبراز. ويكون عمره النصفى 3 ساعات بعد الجرعة الفموية المفردة.

الآثار الضائرة Adverse effects هي كثيرة. إذ قد يعاني المرضى من اسرعاج معددي معوي، ويُعدّ حَلَل الدافقة taste المتعلّق بالجرعة شائعاً. وإن قلة الصفيحات كثيرة الحدوث ولكنها تشفى عند سحب الدواء ما لم تُشر إلى فقر الدم اللاتنسّجي aplastic الأخطر المحتمل حدوثه. وميل التفاعلات الأرجية (الطفح، والحُمى) للحدوث أثناء المراحل الأولى من المعالجة. ويُعدّ حدوث بيلة البروتين الشديدة سبباً لإيقاف البنسيلامين إذ قد تكون نديراً لنشوء المتلازمة الكلوية.

الهيدروكسي كلوروكين Hydroxychloroquine

يظهر الهيدروكسي كلوروكين (والكلوروكين أيضاً، راجع الفصل 14)، إضافةً لأنعاطهما المضادة للملاريا، تأثيرات مصادةً للالتهاب ومعدّلة للمناعة مفيدة في مرض الروماتيزم. يتراكم الهيدروكسي كلوروكين ضمن اللعفاويات، والبلعاع، وعديدات الشكل polymorphs والأرومات الليفية fibro-blasts، وتنبط وظيفة البلعمة ولكن الطرز الدقيق لفعله غير معروف. يُنتهى فعله بالاستقلاب والإزالة الكلوية (العمر النصفى 18 يوماً).

يعد الهيدروكسي كلوروكين أقل فعالية من باقي الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs ولكنه أقل سمية أيضاً؛ ومن الأفضل استخدامه لآلام المفاصل المصحوبة مع اضطرابات النسيج الضام (مثل الذئبة الحمامية الجهازية SLE) ويُجرّ استجابة مفيدة عند حوالي 50% من المرضى بعد 4 أسابيع. يعضّل توليف الهيدروكسي كلوروكين مع الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARD الأخرى للتهاب المفاصل الروماتيزمي.

الآثار الضائرة Adverse effects. يتراكم الهيدروكسي

كلوروكين في أعضاء كثيرة، وتتضمن العين إذ يمكن أن يسبّب ضرراً للشبكية retinal قد يكون متعذّر العكس. وتُعدّ

هذه المضاعفة نادرة في الممارسة مع الجرعات المستخدمة لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي، حتّى الطويل الأمد، على سبيل المثال دون 6.5 ملي غرام/كيتو غرام/يوم، ولكن من الحفاقة أن يُجري المرضى فوق السنين عاماً فحصاً عينياً قبل البدء ومن ثم كل 6 ساعات أثناء المعالجة. ويحدث أيضاً تصبّع الجلد، وتبييض الشعر، والتعلة (الخاصة alopecia)، والانزعاج المعددي المعوي.

السيكلوسبورين Cyclosporin

راجع الفصل 30

الليفلونوميد Leflunomide

يُبطّ الليفلونوميد تخليق البيريميدين انتقائياً ويمنع تمايز الخلية التائية T-cell، التي يعتقد أنها هامة في إمرض التهاب المفاصل الروماتيزمي. ويُعدّ بدء الفعل أسرع من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs الأخرى، ويتيح منفعة سريرية في 4 - 6 أسابيع. قد تكون إزالة المعالجة، بالكوليستيرامين أو بالفحم المنشّط ضرورية عند التخطيط للانتقال إلى الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARD الأخرى، لأن الدواء يُحتجَز في الجسم لمدة عامين.

التفاعلات الضائرة Adverse effects. تتضمن المُبلّغ عنها إنزعاجاً معددياً معوياً، وقرحات الفم، وآلم البطن، والاختبارات التي تدل على خلل وظائف الكبد، وفرط ضغط الدم، والصداع، وقلة الكريات البيضاء، والدوخة، وفقدان الوزن، والحماشي المتعددة الأشكال، ومتلازمة ستيفن - جونسون، وتقرّش الأنسجة الممتوتة البشري التسمّي.

المعالجات الأخرى Other treatments

يُذخّر السيكلوفوسفاميد، والكلورامبوسيل chlorambucil أو الميكوفينولات mycophenolate للمصابين بالتهاب المفاصل الروماتيزمي الوخيم غير المضبوط بدرجة كافية بواسطة الأدوية المضادة للروماتيزم المعدّلة للمرض DMARDs المعيارية.

العوامل البيولوجية BIOLOGICAL AGENTS

تجد المركبات البيولوجية، أي العوامل المشتقة من المواد

الطبيعية والمعدلة كيميائياً، مكانها في المعالجة الآد.

إيتانيرسبت Etanercept

يثبط الإيتانيرسبت فعالية السيروتوكين، وهو عامل نخر الورم TNF. وهو اندماج بروتيني مثنوي dimeric لمستقبلتسي عامل النخر الورمي TNF receptors (يُدعى P75) متّصل مع ميدان المعقدات الضدية المستضدية Fc domain (ناحية ثابتة) لجزء الغلوبولين المناعي IgG1. يربط الجزيء الواحد من الإيتانيرسبت جزئين من عامل نخر الورم ألفا - TNF أو البيتا TNF-β (ليمفوتوكسين lymphotoxin). وبخلاف الإنفليكسيماب infliximab فهو جزيء بشري غير كامل. وألفة الإيتانيرسبت لمركب TNF أكثر من مستقبله TNF الذوبة الموجودة طبيعياً، بمقدار 50 ضعفاً، والعمر النصفي لإزالته (70 ساعة) أطول بحوالي 5-مرات.

وستتضح دواعي استعمال الإيتانيرسبت مع تنامي البيئة؛ يُدخّر استخدامه في الزمن الموابك هذه الكتابة للمصابين بالتهاب المفاصل الفعال الذين فشلوا في الاستجابة للمحاولات الكافية مع اثنين من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs على الأقل.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتضمن التفاعلات في مقر الحقن، والعدوى، والصداع، والدوخة، وألم البطن، وعسر الهضم، والحبّات، والطفح، والتهاب المرارة cholecystitis، والاكْتئاب، وصيق النفس dyspnoea.

الإنفليكسيماب Infliximab

إن الإنفليكسيماب ضِدّ غَيَمَري chimeric antibody مُكوّن من ناحية متغايرة من الضد الفأري لعامل نخر الورم ألفا TNF α المتّصل باحبة المعقدات الضدية المستضدية (الثابتة) Fc من الضد البشري. ويثبط TNF من خلال ارتباطه معه في الدوران أو في تجويف المفصل. يبلغ العمر النصفي للتسريب الوريدي 9 أيام. ولا يحتاج إلى ضبط الجرعة للعمر أو الوزن.

يستعمل الإنفليكسيماب بالتوليف مع الميثوتريكسات (لإنفاص تكوين مضاد - الضد الفأري anti-mouse

antibody) ويُخصّص مثل الإيتانيرسبت للمصابين بالتهاب المفاصل الروماتيزمي الذين فشلوا في الاستجابة للمحاولات الكافية لاثنين على الأقل من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs. وهو مرثّص في المملكة المتحدة فقط للبالغين المصابين بالروماتيزم (وللنواسر fistulae غير الشافية المصاحبة لداء كرون Crohn).

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتضمن المبلّغ عنها العدوى، والحمى، والصداع، والدوار vertigo، وفرط ضغط الدم، والتفاعلات الجلدية، والتعب، وألم الصدر والإساءة لفشل القلب الاحتقاني، والانزعاج المعدي المعوي. وقد يشأ داء السل الفعال مع بدء المعالجة بالإنفليكسيماب وينبغي فحص المرضى من أجل الأمراض أو العدوى الكامنة.

دور الكورتيكوستيرويدات الكظرية

THE ROLE ADRENAL CORTICOTEROIDS

مع أن التفريج العرضي مثير، لكن ثمة نفور من استعمال الكورتيكوستيرويد المجموعي لمرض الروماتيزم بسبب آثاره الضائرة، ولكن هذا المساق العلاجي يُعدّ مبرراً في بعض الأحوال.

• لتوفير تفريج مؤقت لأعراض الالتهاب في خلال الأسابيع التي يستغرقها بدء عمل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs.

• ستعمل أحياناً الجرعات الضخمة المفردة المتباعدة (معالجة قصيرة أحياناً pulse treatment)، مثلاً، الميثيل بريدنيزولون methylprednisolone (على شكل سوكسينات الصوديوم) حتى 1 غرام وريدياً لمدة 3 أيام متباعدة أحياناً، لتثبيط المرض الالتهابي المرتفع الفعالية، ومع الوقت لتبديل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARD أو جرعتها.

• إن البريدنيزولون prednisolone (20 - 40 ملي غرام/يوم) فعال جداً في تثبيط الالتهاب الوخيم جداً، مثل التهاب الأوعية أو الرئة الروماتيزمية.

• عندما تفشل الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض

DMARDs بالتوليف *in combination*، بإضافة الأدوية تدريجياً، أو بدئياً جميعاً في الوقت نفسه. وإن تفضل المريض والطبيب، وكذلك مسار المرض والاستجابة للمعالجة جميعها يُحدّد الاستراتيجية الملائمة في حالة فردية ما، والواقع إن اليّنة صعبة قليلاً كأساس لاتخاذ القرارات عن تدبير ما أو آخر.

قد يكون مساق *course* التهاب المفاصل الروماتيزي طويلاً جداً (50 عاماً) وتكون الأدوية صعبة التحمّل، وغير فعالة في الأمد القصير أو الطويل، "ويغشّل" بعض المرضى في النهاية مع جميع المعالجات المعيارية. وقد يكون حُلُولُ المعالجات البيولوجية ذا نفعاً إلى هذه المجموعة، إذ إن البديل هو الاستمرار على الريدنيوزولون لفترة طويلة مع المشكلات المصاحبة له.

حمى الروماتيزم RHEUMTIC FEVER

ينبغي مكافحة آلام المفصل والحمى في المرحلة الحادة بالأسبرين أو ربما بالكورتيكوستيرويد المُفَصَّل بحسب الاحتياج، (لكن راجع متلازمة راي (Reye's syndrome).

يُنصَح بالراحة التامة في السرير عند وجود يّنة عسى التهاب القلب (تضخم القلب أو التهاب التامور (pericarditis)، وينبغي استعمال الكورتيكوستيرويد عوضاً عن الأسبرين، لأن الأخير قد يورث فشلاً قليلاً. ينبغي إعطاء الريدنيوزولون بجرعة كافية لكبت علامات التهاب السريية والمخيرية (سرعة تنفّل الكريات الحمر ESR؛ لزوجة البلازما، البروتين المتفاعل C)؛ يُعدّ 10-15 ملي غرام/يوم كافياً عادةً عند البالغين، وقد يكون من الضروري أيضاً المعالجة النوعية لفشل القلب.

ولا يقي الأسبرين ولا الستيرويد الكُظري من نشوء المضاعفات القلبية الآجلة.

ينبغي إعطاء مساق علاجي من بسزيل البنسلين لمدة 10 أيام لقتل أي عقديات (راجع الفصل 14).

الفصال العظمي OSTEOARTHRITIS

يستعمل مضاد التهاب غير الستيرويدي NSAID، ويكون الاختيار ملائماً لمقدار الألم والالتهاب اللذين يعاين منهما المريض، ولتحمّل الآثار الضائرة. توحى اليّنة بأن

DMARDs أو تسبب آثاراً ضائرة غير مُتَحَمَّلة. يكون العرص تضيق التهاب في المفاصل المصابة مع تقليل الآثار الضائرة، مثل الريدنيوزولون 7.5 ملي غرام أو مكافئه من سترويد آخر، ويُعطى مرة يومياً (عند الساعة 08:00 لإنقاص التثبيط النخامي الكظري).

• ثمة يّنة على أد الريدنيوزولون 7.5 ملي غرام/يوم الذي يضاف إلى المعالجة المعيارية قد ينقص معدل تحمّل المفصل في المرض المتوسط أو الوحيم ذي المدة الأقل من سنتين¹⁰.

حقن الكورتيكوسترويد داخل المفصل *Intra-articular injection of corticosteroid* (تريامسيولون triamcino-clone، أو هيدروكورتيزون، أو بريدنيوزولون أو ديكساميثازون dexamethasone) يُعدّ فعالاً جداً عندما يصاب أحد المفاصل أكثر من غيره. وقد تدوم المنفعة من الحقنة الواحدة لأسابيع كثيرة. ويجب أن تكون احتياطات العقامة كبيرة جداً، إذ إن دخول أي عدوى قد ينتشر بصورة مثيرة. إن اللجوء المتكرر جداً لحقن الكورتيكوسترويد قد يعزّز فعلياً تضرّر المفصل بإزالة حدّ الحماية الممنوح بالألم، ولا يُحَبَّذ أن تتعدى مثل هذه الحقن في المفصل المفرد ثلاثة في العام. وتُعدّ المظاهر الأخرى لمعالجة التهاب المفاصل الروماتيزمي هامة ولكنها خارج نطاق هذا الكتاب.

الطرق المختلفة لاستعمال الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض

DIFFERENT WAYS OF USING DMARDS

تُعطى الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض DMARDs وفقاً لتدابير مختلفة عديدة، تصل حتى ثلاثة لأي مريض إفرادياً. ويمكن إعطاء الأدوية بمتمالية (لإيجاد الدواء الأكثر فعالية)، مع الغسل أو بدونه وبالمباعدة لكل منها، واستخدام الكورتيكوسترويد عند كل تبديل، لتغطية الزم المستغرق لبدء تأثير الدواء الجديد المضاد للروماتيزم المعدل للمرض DMARD. وكبديل يمكن إعطاء حتى ثلاثة من مركبات الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض

¹⁰ Kirwan R 1995 New England Journal of Medicine 333:142

(ومثال ذلك، الاستقلابي، المرض الكلوي، تكون الورم (neoplasia) على عمليتين أساسيتين، (1) فرط إنتاج اليورات و(2) نقصان إطرأحها. وقد تعمل الآليتان كلاهما في المريض نفسه ولكن يسهم نقصان التصفية الكلوية في فرط حمض يوريك الدم عند معظم المصابين بالنقرس. وقد تؤثر الأدوية على هاتين العمليتين كما يلي.

يحدث فرط إنتاج اليورات بسبب التحريض المفرط للخلايا مُطلقاً الحموض النووية عندما تعالج الاضطرابات التكاثرية النقيّة myeloproliferative أو التكاثرية اللمفية lympho-proliferative بالأدوية.

ويحدث نقص إطرأح اليورات underexcretion بتأثير جميع مدرات البول (باستثناء السيبرونولاكتون) والأسبرين، والإيثامبوتول ethambutol، والبيرازيناميد، وحمض النيكوتينيك، والكحول (الذي يزيد تخليق اليورات ويسبب أيضاً ارتفاع حمض اللاكتيك في الدم مما يشبط الإفراز الأنوسبي لليورات). يتطلب تشخيص النقرس نموذجياً، إثبات وجود البلورات ذات الشكل الإبري المنقوص المزدوج الإنكسار في السائل الزليلي (بلورات اليورات الأحادية الصوديوم الأحادية الماء monosodium urate monohydrate)، لا مُحَرَّد ارتفاع يورات المصل.

التدبير العلاجي الدوائي DRUG MANAGEMENT

الغايات هي:

- كسبت الأعراض (الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، والكولشيسين colchicine، والكورتيكوستيرويدات).
- منع تخليق اليورات، أي الألوپورينول allopurinol.
- تعزيز إزالة اليورات (محفزات بيلة حمض اليوريك uricosurics) أي، سلفينيازون sulfipyrazone.

الكولشيسين Colchicine

الكولشيسين هو أحد القلوانيات alkaloid يُستخرج من الزعفران الخريفي autumn crocus (الحلاح Colchicum). يعرّج الكولشيسين الألم والالتهاب سريعاً في هجمة النقرس

استخدام الأدوية المضادة للالتهاب القوية قد يسرّع تخريب بعض المفاصل، مثل الورك hip بتثبيط تخليق البروستاغلاندينات الموسّعة للأوعية الضرورية للإرواء الكافي بالدم من أجل الترميم الطبيعي للبسّ المفصلي. ويبغي مراجعة الحاجة إلى مضاد الالتهاب غير الستيرويدي NSAID بصورة منتظمة؛ يمكن الحدّ من التعرّض لمصادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الأخرى باستخدام الباراسيتامول، ومسكن يحتوي مركباً أفيونياً opioid أو بمضاد الاكتئاب بجرعة منخفضة (راجع الفصل 17).

لا توجد حالة عامة لاستخدام الستيرويد داخل المفصل في الفُصال العظمي ولكن الحقن الموضعي للتريامسينولون يمكن أن يوفر تفرجاً للقلعة المؤلمة المحيطة بالمفصل أو لمفصل الركبة الملتهب على نحو حاد.

الحالات المصحوبة بالبلورات

Crystal-associated conditions

النقرس والأدوية GOUT AND DRUGS

يصيب النقرس حوالي 0.25% من السكان في أوروبا وأمريكا الشمالية. وتُعدّ الأدوية فعالة في تديره، ويمكن لبعض الأدوية أن تسرّع الهجمات. إن مرضى النقرس الذي لا تُرى فيه التوفّ tophi لديهم جَمِيعَة يورات urate pool بحوالي ضعفين إلى ثلاثة أضعاف الطبيعي، ولما كان هذا المقدار يتعدى ما يمكنه حمله في المحلول خارج الخلو، فترسب بلّورات مكروية مكوّنة نسجاً رقيقة بما فيها المفاصل؛ يمتلك المصابون بالتوفّ tophi جميعاً يوراتاً قد يصل إلى حوالي 26 15 - أضعاف الطبيعي.

تُرشّح اليورات بحرية بالأنبوب الكبيسي ومن ثم يُعاد امتصاصها من السائل الأنوبيسي. وتُفرّز أيضاً من الدم إلى السائل الأنوبيسي. تُمثّل اليورات التي تظهر في البول محصلة تأثير آليتي النقل هاتين؛ كلاهما فعّال وتطلبان الطاقة، ويمكن أن تتأثر بالأدوية.

يعتمد فرط حمض يوريك الدم والنقرس مهما كان السبب

الحادة. ويُعدّ مثل هذا التفريح اللطيف تأكيداً على التشخيص لأن التهاب المفاصل اللاقرسي لا يتأثر به، وإن فشل التفريح لا يُبرهن على خلل المريض من النقرس. ويكون هذا الدواء أكثر فعالية عند إعطائه في خلال 24 ساعة من بدء الهجمة ويفيد المرضى أيضاً عندما يمنع استعمال مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. ويستعمل أيضاً في التهاب المصلية الوراثي الراجع recurrent hereditary polyserositis (حمى البحر المتوسط العائلية) إذ قد بقي من الهجمات ومن نشوء الشوائب amyloid.

وعمره النصفى ساعة واحدة أما الجرعة في النقرس الحاد فهي 1 ملي غرام بالفم، متبوعة بمقدار 500 ميكروغرام كل 3 ساعات حتى يحصل التفريح relief أو تظهر الآثار الضائرة. وما ينبغي أن تتعدى الجرعة الإجمالية 6 ملي غرام وما ينبغي أيضاً إعادة المقرر العلاجي في خلال 3 أيام.

الآثار الضائرة Adverse effects. قد تكون وحيدة مع ألم البطن، والقئ والإسهال الذي قد يكون مُدّتي. وقد يحدث صرر كلوي ونادراً الاضطرابات الدموية. وتسبب الجرعات الضخمة شللاً عضلياً. لا يستطيع كثير من المرضى تحمّل الكولشيسين ويستخدمون مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مثل الإندوميثاسين أو الديكلوفيناك لهجمة النقرس الحادة؛ ويتطلّب بعض المرضى الكورتيكوسترويد الفموي.

الألوبورينول Allopurinol

يُبطئ الألوبورينول أكسידاز الزانثين xanthine oxidase، وهو الإنزيم الذي يحول الزانثين xanthine والهيبوزانثين hypoxanthine إلى حمض اليوريك. ويطرح المرضى الذين يستعملون الألوبورينول كمية أقل من حمض يوريك وكمية أكثر من الزانثين والهيبوزانثين البول. وتُعدّ هذه المركبات أكثر ذوباناً من حمض اليوريك (نادراً ما تكون الحصيات الكلوية من الزانثين) وتطرح بسرعة أكبر في الفشل الكلوي.

سرعان ما يمتص الألوبورينول (العمر النصفى 2 ساعة) من المي، ويستقّب في الكبد إلى ألوزانثين alloxanthine (العمر النصفى 25 ساعة) ويُعدّ مشطاً لأكسידاز الزانثين أيضاً،

ويطرح بلا تبدل من الكنية. يُستطبّ الألوبورينول في النقرس الراجع، عندما يحدث ثلاث هجمات على الأقل في العام، وفي أمراض الدم عند وجود فرط حمض يوريك الدم عموماً، وأثناء معالجة الاضطرابات التكاثرية، لنقيّة myeloproliferative حيث يسبب تخريب الخلية عبثاً يورابتاً مرتفعاً.

يقي الألوبورينول من فرط حمض يوريك الدم بسبب مدرات البول ويمكن توليفه مع عامل مُحفّز لبيلة حمض اليوريك uricosuric. والجرعة الاعتيادية هي 300 ملي غرام/يوم بالفم ولكن قد يحتاج بعض المرضى ما مقداره 600 ملي غرام يومياً.

التأثيرات الضائرة Adverse effects تتضمن تأرث هجمة نقرسية حادة (راجع ما سيأتى)، وتفاعلات أرجية غير شائعة ولكنها قد تكون وخيمة، ومثال ذلك، الطنح الجلدي التقشري exfoliative، وألم المفاصل، والحمى، وتضخم العقد اللمفية lymphadenopathy، والتهاب الأغشية والتهاب الكبد. وقد يُبلغ عن وفيات. ولذا لا يجب البدء بالألوبورينول ما لم يؤكّد التشخيص، وتكون هجمات النقرس متكررة على الرغم من تبديل أسلوب الحياة (راجع ما سيأتى). يمكن تدبير أرجية الألوبورينول بإزالة التحسّس desensitisation باستخدام جرعات صغيرة جداً من الدواء في البدء، واستمرارها لمدة طويلة.

يمنع الألوبورينول أكسدة المركباتتوبرين إلى المستقبل غير الفعال؛ فإذا ما أعطيت جرعة اعتيادية من المركباتتوبرين mercaptopurine لمرضى يُعالج النقرس عنده بالألوبورينول، تحدث تقوية مفعول خطيرة (راجع أيضاً الأزانثوبورين azathiopurine).

السلفينبيرازون Sulfipyrazone

يُبطئ السلفينبيرازون تنافساً النقل الفعال للأنيونات العضوية organic anions عبر أنبوب الكلية من البلازما إلى السائل الأنوبي والعكس صحيح. ويعتمد التأثير على الجرعة، إذ يمنع السلفينبيرازون بالجرعة المنخفضة إفراز حمض اليوريك إلى السائل الأنوبي tubular fluid، ومنع الجرعة المرتفعة بقوة أكثر من عودته الامتصاص لحمض اليوريك،

فعالاً أيضاً. يتطلب الموضوع تفكيراً سريعاً فقط لتقدير أن محفزات سلة حمض اليوريك uricosurics والألوبيورينول لن تفرّج همّة النقرس الحادة.

النقرس الراجع، النقرس التوفي، والنقرس المسبب للضرر الكلوي (اعتلال الكلية النقرسي)

Recurrent gout, tophaceous gout, and gout causing renal damage (gout nephropathy)

يبدو معقولاً من حيث المبدأ معالجة فرط إنتاج اليورات بالألوبيورينول allopurinol ومعالجة قلة إخراجها بدواء محفّز لبيلة حمض اليوريك. يستحب معظم المرضى جيداً للألوبيورينول من الناحية العملية، والذي يعد دواء الاختيار، ولاسيما مع اختلال وظيفة الكلية، يمكن إعطاء محفّز لبيلة حمض اليوريك uricosuric كإضافة. ويبدأ بالمعالجة عندما تتعدّى يورات المصل على نحو ثابت 0.6 ميلي مول/لتر ويكون لدى المريض ثلاث هجمات نقرسية حادة أو أكثر في السنة.

ينبغي البدء بالألوبيورينول في الفترة المهدئة quiescent لأنه يبطئ همّة النقرس إن بدء به أثناء إحداها، وقد يؤرّث الهجمة حتى إذا بدء به أثناء هدئة المفاصل. إن الانخفاض السريع ليرورات البلازما بأي وسيلة قد يؤرّث نقرساً حاداً، ربما بسبب ذوبان التوفّ tophi. لذا من المعتاد إعطاء معالجة وقائية تشييطية كابنة بالاندوميثاسين، أو الكولشيسين أو الستيرويد للتغطية أثناء الشهرين الأولين من المعالجة بالألوبيورينول أو بمحفّز لبيلة حمض اليوريك. إن المريض الذي يُختبر بأن الدواء فقط سيمنع النقرس، ويُصاب فجأةً بهجمة وخيمة، يمكن أن يخلق ذلك عنده انطباعاً غير محبب. يجب عدم تناول الأسبرين بالتزامن مع محفزات أخرى لبيلة حمض اليوريك إذ إنه يتداخل مع فعلها (أخبر المريض بهذا). يمكن استخدام الكولشيسين أو الاندوميثاسين عند توقّع الهجمة الحادة، ومثال ذلك، بعد الجراحة مباشرة. وإن إقناع المريض بتجنّب زيادة النظام الغذائي المزمّة أو تجنب الإغواء الحاد للطعام بعداً أيضاً وثيق الصلة (راجع ما سيأتي):

لن تلاحظ المنفعة من خفض يورات البلازما في أسابيع قليلة. وينبغي إحكام المداواة للمحافظة على يورات البلازما في

ويزيد إطراره في البول. ونحصل على الفعل المفيد المحفّز لبيلة حمض اليوريك بجرعة يديّة 100 - 200 ملي غرام/يوم بالفم مع الطعام، وتُراد على مدى أسبوعين إلى ثلاث أسابيع إلى 600 ملي غرام/يوم، التي ينبغي الاستمرار بها حتى يصل مستوى حمض يوريك المصل إلى الطبيعي. ثم يمكن إنقاص الجرعة للمحافظة على هذا المستوى، وقد تكون 200 ملي غرام/يوم.

ينبغي التأكيد على استهلاك السوائل 2 لتر/يوم على الأقل، أثناء المعالجة البدئية، لمنع بيلة بلورات اليورات. وعندما تكون حمولة حمض اليوريك مرتفعة high، يجب الاهتمام بحمل البول قلوياً بوساطة خليط سترات البوتاسيوم 12 - 24 Potassium Citrate Mixture غرام/يوم مع الماء بالفم، أو مسحوق بيكربونات الصوديوم 5 - 10 غرام/يوم مع الماء بالفم، والإعادة مرة ثانية لمع تكوين بلورات حمض اليوريك في السبيل البولي. وتعدّ الآثار الضائرة الأخرى معدية معوية على نحو رئيسي؛ يمنع استعمال السلفينيزازون في القرحة الهضمية.

يُعدّ الميوفيفبرات finofibrate دواءً مضاداً لفرط شحوم الدم antihyperlipidaemic مع فعل إضافي مُحفّز لبيلة حمض اليوريك uricosuric.

معالجة النقرس TREATMENT OF GOUT

النقرس الحاد Acute gout

يُعالج النقرس الحاد عادةً بوساطة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بجرعة كاملة. ويستخدم أي دواء يمكن تحمّنه (باستثناء الأسبرين الذي يُعزّز بجرعته الحفيضة احتباس اليوراد urate، راجع ما سيأتي)؛ كثيراً ما يُختار الاندوميثاسين لفعله القوي المضاد للالتهاب ولشجاعته. وعندما يُبدأ بالمعالجة باكراً، يمكن إنهاء الهجمة في بضع ساعات. ويفيد الكولشيسين عندما يمنع استعمال مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs. وإذا لم يكن الكولشيسين ولا NSAIDs متحمّلين، يستعمل الريدنيزولون 40 ملي غرام/يوم، ويتناقص تدريجياً على مدى أسبوع، حيث يُعد

الجمال الطبيعي. وقلما يمكن التحلي عن ذلك.

النقرس العوفي المزمن Chronic tophaceous gout
كثيراً ما يمكن إنقاص حجم الثوف tophi أو حتى إزالتها عبر الاستعداد المطول للألوبيورينول والعوامل المحفزة لبيلة حمض اليوريك.

تأثير النقرس بمدرات البول، والأسبرين Precipitation of gout by diuretics and aspirin
يمكن لأي إدرار diuresis عنيف أن يؤرث نقرساً حاداً عبر إحداثه لنفاذ depletion الحجم مما ينتج عنه زيادة عود امتصاص جميع المواد التي يعاد امتصاصها جزئياً فقط في الحالة الطبيعية في الأنبوب الداني proximal tubule، مما في ذلك اليورات. وأكثر من ذلك، إن معظم مدرات البول هي حموض عضوية يمكنها التنافس مع اليورات على الإفراز من الأنبوب الكلوي. ويُعدّ النقرس المُحرّض بمدرات البول ذا أهمية خاصة عند المسنين، الذين قد يكون وضعهم الصحي غير نموذجي. وربما يكون السيبروبولانون الوحيد بين مدرات البول الذي لا يُحرّض على فرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia. ولا تؤدي ناتبة النقرس ضمن هذه الأحوال إلى إعطاء وصف الألوبيورينول مدى الحياة.

الخلاصة

- يُعدّ التهاب جزءاً أساسياً من الاستجابة المناعية الطبيعية، ولكنه يؤدي إلى المرض عندما يكون غير مُسيطر عليه ومستديماً.
- توفر مصادات التهاب غير الستيرويدية NSAIDs تقريباً للأعراض بتأثيراتها المسكنة والمصادة للالتهاب ولكنها لا تُعكّل مسار داء المفاصل الالتهابي.
- أدى اكتشاف نظائر الإنزيم COX-1 و COX-2 إلى تطوير أدوية انتقائية على COX-2، تُعدّ أقل إحداثاً للسمية المعدية المعوية.
- تستعمل الأدوية المضادة للروماتيزم المعكّلة للمرض DMARDs للوقاية من تخريب المفاصل الملتصقة؛ هذه الأدوية سامة بشدة ويتطلب استعمالها رصداً حريصاً.
- سمّح استهداف دور الوسائط الطبيعية وفهمها بابتكار عوامل تخليقية Synthetic يمكنها تعجيل الاستجابات الالتهابية، ومثال ذلك، العوامل المصادة لحامل نخر الورم anti TNF agents، والإنتانوسيبات etanercept، والإنفليكسيماب infliximab.

يبدل الأسبرين مع توازن إفراز اليورات وعود

امتصاصها في الأنبوب الكلوي (أنظر سابقاً) بأسلوب معتمد على الجرعة. والنتيجة هي أن الأسبرين يجرعه المنخفضة (1 أو 2 غرام/يوم) يُنقص إخراج اليورات ويرفع تركيزها البلازمي؛ أما الجرعات المرتفعة (> 5 غرام/يوم) فتُعدّ محفزة لبيلة حمض اليوريك وتُخفض التركيز البلازمي ولكنها ضعيفة التحمل جداً كي تكون سفيدة للنقرس.

النظام الغذائي والكحول والنقرس

Diet, alcohol and gout

تسبب البورينات purines الغذائية، مساهمة هامة في فرط حمض يوريك الدم وينبغي للمرضى تجنب زيادة الأعذية التي تحتوي البورينات، ومثال ذلك، بنكرياس العجل أو الحُمل sweetbread (البُنكرياس، الثيموس thymus)، الكلاوي، السردين، سلطات مرق اللحم gravies، المح (النحاعات) brain، سَمَك الصير/البَلَم anchovies، الكبد. يُميل مرضى النقرس أيضاً إلى زيادة الوزن، وينقص خفض الوزن من اليورات في البلازما.

أما معرفة أن الكحول يحرّض النقرس الحاد فهي قديمة العهد، ومشهورة في القصيدة التالية:

إنّ مذاق الخمر، تَوَلَّف مع النقرس،
ويلازمه للأبد

ولا سبيل للشكّ بذلك

ولا احتمال، ولا مكان حتى لِشُبْح الشكّ

ولا توجد إمكانية للشكّ على الإطلاق¹¹.

ولكن المؤلف لم يصرّف الآليات mechanisms.

اعتلال المفاصل البيروفسفاتسي التكلسي الحاد (النقرس الكاذب)

ACUTE CALCIFIC PYROPHOSPHATE ARTHROPATHY (PSEUDOGOUT)

يُعالج النقرس الكاذب (كُلاَس الغضاريف chondro-calcinosis، بلورات بيروفسفات الكالسيوم ثنائية الماء)

¹¹ أغنية Don Alhambra في الفصل 1 من أوبرا Savoy The Gondoliers or the King of Barataria WS Gilbert (opera 1836-1911).

Fitzgerald G A, Patrono C 2001 The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *New England Journal of Medicine* 345: 433-442

Goodnow C C 2001 Pathways for self-tolerance and the treatment of autoimmune disease. *Lancet* 357: 2115-2121

Hawkey C J 1999 Cox-2 inhibitors. *Lancet* 353: 307-314

Lee D M, Weinblatt M E 2001 Rheumatoid arthritis. *Lancet* 358: 903-911

Lipworth B J 1999 Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 353: 57-62

Parkin J, Cohen B 2001 An overview of the immune system. *Lancet* 357: 1777-1789

Seymour H E, Worsley A, Smith J M, Thomas S H L 2001 Anti-TNF agents for rheumatoid arthritis. *British Journal of Clinical Pharmacology* 51: 201-208

Sneider W 2000 The discovery of aspirin: a reappraisal. *British Medical Journal* 321: 1591

Walker-Bone K et al 2000 Medical management of osteoarthritis. *British Medical Journal* 321: 936-940

Wolfe M M, Lichtenstein D R, Singh G 1999 Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *New England Journal of Medicine* 340: 1888-1999

بطريقة مشابهة للنقرس الحاد. تُعد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs نافعة، ولكن لا يوجد دور للألوپورينول هنا. وقد يكون الكولشيسين مفيداً للوقاية.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

Albert L J, Iman R D 1999 Molecular mimicry and autoimmunity. *New England Journal of Medicine* 341: 2068-2074

Broe M E, Elseviers M M 1998 Analgesic nephropathy. *New England Journal of Medicine* 338: 446-452

Choy E H S, Panayi G S 2001 Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 344: 907-916

Creamer P, Hochberg M C 1997 Osteoarthritis. *Lancet* 350: 503-509

Delves P J, Roitt I M 2000 The immune system. *New England Journal of Medicine* 343: 37-49 (and also subsequent articles in this extensive series on *Advances in Immunology*)

Emmerson B T 1996 The management of gout. *New England Journal of Medicine*, 334: 445-451

الأدوية والجلد

Drug and the skin

الكيميائي للدواء المفرد).

- درجة إمالة الطبقة المتقرنة (تُنقص الإمالة hydration المقاومة تجاه انتشار الدواء).

تُصنّف السواغات (الأسُس bases) لتفاوت في مدى زيادة إمالة الطبقة المتقرنة، إذ تُعرّز مثلاً كريمات الزيت في الماء الإمالة (انظر لاحقاً). تحتوي بعض السواغات أيضاً مواداً يقصد منها تحسين النفاذ penetration، مثل السكوالان squalane.

يتفاوت الامتصاص خلال الجلد الطبيعي وفقاً للمقرّ؛ إذ يكون منخفضاً نسبياً في أخمص القدم وراحة اليد، ويزداد على نحو مُتَرَقِّق في الساعد، والفروة scalp، والوجه حتى الصَّفْسِ scrotum والفَرْج vulva حيث يكون الامتصاص مرتفعاً جداً. ويزداد الامتصاص مع تضرُّر الجلد بالالتهاب، أو الحرق أو التقشّر exfoliation.

يزداد الامتصاص بما يعادل 10 مرات مع استخدام الضماد الإطباقى occlusive dressing (غشاء بلاستيكي كميّمْ) (تُعَدُّ حفاظات الأطفال البلاستيكية إطباقية (مُسَدَّة) وبعض المراهم إطباقية جزئياً). وقد تُشجِّع سمية systemic toxicity بمرعية خطيرة من استخدام الضماد الإطباقى فوق مساحات واسعة. سرعان ما يتغلغل الدواء من الطبقة المتقرنة إلى البشرة epidermis ثم إلى الأدمة dermis، حيث يدخل الدوران الميكروي الشعري للجلد، وهكذا يدخل الدوران المجموعي presystemic وقد توجد درجة من الاستقلاب قبل المجموعي

الملخص

تُوصف هنا المعالجة الموجهة إلى الجلد بصورة أساسية.

- الحرائك الدوائية للجلد
- المستحضرات الموضعية: سواغات إيذاء الأدوية إلى الجلد؛ للمُطَرِّيات، للمستحضرات الحائلة ومساحيق التفتيح؛ المسكنات الموضعية؛ مضادات الحكة؛ الستيرويدات قشر الكظرية؛ حاجبات أشعة الشمس.
- التفاعلات الجلدية الضائرة للأدوية.
- الاضطرابات إفرادياً: الصدفية، العدّ، الشرى، عداوى الجلد من السهل فعل الكثير من الأذى أكثر من المرض بوساطة الأدوية الفعولة، وهذا صحيح فعلياً ولأسبما في أمراض الجلد. فالتعبد من الآفات الجلدية تحدث بالاستخدام المجموعي أو الموضعي للأدوية، وغالباً ما تأخذ شكل فرط تحسس عاجل أو آجل.

Pharmacokinetics الدوائية الحرائك

تُعَدُّ الطبقة المتقرنة stratum corneum (طبقة الكيراتين السطحي) حاجلاً رئيسياً لتفاد الأدوية في الجلد، ومستودعاً للأدوية؛ فيمكن أن يكون الكورتيكوستيرويد قابلاً للكشف حتى بعد 4 أسابيع على تطبيقه المفرد.

تُقَدِّم الأدوية في سواغات vehicles، ومثال ذلك، الكريم والمرهم، ويتعبن دخولهما إلى الجلد من خلال:

- معدل انتشار الدواء من السواغ إلى سطح الجلد (يعتمد هذا على غط السواغ، انظر لاحقاً).
- تقاسم الدواء بين السواغ والطبقة المتقرنة (المَلَمَح الفيزيائي

¹ المكوّن الرئيسي في المريح.

المواد القابضة² astringent، مثل، دهون أسيتات الألميوم، أو نقرعات برمنغنات الموناسيوم potassium permanganate والتي يُقارب تركيزها 0.05%. ويمكن لاستخدام الدهونات أو الضمادات الرطبة فوق مساحات شاسعة جداً أن يخفض حرارة الجسم بدرجة خطيرة عند الشخص المعمر أو الحليل جداً.

إن دهونات الرُّج shake lotions، مثل دهون الكالامين هي أساساً طريقة ملائمة لتطبيق المسحوق على الجلد (انظر المساحيق المُعْفَرَة، الفصل 16)، مع تيريد إضافي بسبب تبخر الماء. ويمنع استعمالها عند وجود نضج exudate كبير بسبب تشكُّل الجُلْبَات/الوَسَف crusts. وكثيراً ما تُسبب الدهون بعد تبخرها جفافاً زائداً للجلد، ولكن يمكن إنقاص ذلك إذا كانت تتضمن الزيوت، مثل دهون الكالامين calamine الزيتسي.

الكريمات Creams

وهي مستحبات emulsions إما الزيت في الماء (غَسُولَة) كريمات مُزَوَّجَة "cosmetic" مُضْمَحَلَة "vanishing" أو الماء في الزيت. ويسمح محتوى الماء في الكريم بذلك جيداً. ونحصل على التأثير المُتَرَد (الكريمات الباردة cold creams) من هاتين المجموعتين بوساطة تبخر الماء.

كريمات الزيت في ماء Oil in water creams، ومثال ذلك، الكريم المائي (انظر المرهم الاستحلابي)، تمتاز مع النجيج discharge المصلي وتفيد لاسيما كسواغات للأدوية الفعالة الذوابة في الماء. ويمكن أن تحتوي عاملاً مُرطَباً (خافضاً للتوتر السطحي) (سيتوماكروغول celomacrogol). يستخدم الكريم المائي أيضاً كمطر emollient. يمكن إضافة مكونات متنوعة أخرى إليه، ومثال ذلك، الكالامين، والزيت.

كريمات الماء في الزيت Water-in-oil creams، ومثال ذلك، الكريم الزيتسي وكريم الزنك اللدن يسلكان سلوك الزيوت من حيث عدم امتزاجهما مع النجيج المصلي

(المرور الأول) في البشرة والأدمة، وهو مَلَمَح مرغوب بالمدى الذي يَحْدُث من التأثيرات المصغرية.

تستخدم الآن تُظْم الإيتاء بطريق الجلد Transdermal delivery systems لإعطاء الدواء عن طريق الجلد من أجل التأثير المجموعي (راجع الفصل 7).

المستحضرات الموضعية

Topical preparations

يفضّل التفكير بها تحت العناوين التالية:

- سواغات إيتاء الأدوية إلى الجلد.
- المطريّات والمستحضرات الحائلة ومساحيق التعفير.
- المسكنات الموضعية.
- مضادات الحكة.
- الستيرويدات القشرية الكظرية.
- حاجبات أشعة الشمس.
- مواد متنوعة.

سواغات إيتاء الأدوية إلى الجلد

VEHICLES FOR PRESENTING DRUGS TO THE SKIN

توصف التركيبات formulations بغرض إنقاص محتوى الماء. وإن جميع التركيبات المعتمدة على الماء، يجب أن تحتوي على حوافظ preservatives، مثل كلوروكريزول chloro-cresol، ولكن قلماً تسبب هذه الحوافظ التهاب الجلد التماسي الأرجي allergic.

الدهونات أو الضمادات الرطبة

Lotions or wet dressings

يُعدّ الماء المُكَوّن الأهم تستخدم الضمادات الرطبة عموماً لتلطيف الحكة وتبريدها وتفريجها في الآفات الحادة الملتبّهة، ولاسيما عند وجود نضج كثير، وفي الإكزيمة التأنيية atopic eczema. تنقص إعادة التطبيق المتكرر والتأثير المُتَرَد لتبخر الماء الاستجابة الانتهازية بتحريض التضييق الوعائي السطحي. يُمكن استخدام محلول كلوريد الصوديوم 0.9% أو محاليل

² القوابض astringents عبارة عن مُرْسَبَات بروتين صميغة، مثلاً، مشتقات حمض التانيك tannins، وأملاح الألمنيوم والبرنك

الجافة والمتوسفة scaly المزمنة، مثل الإكزيما التأتبية atopic eczema، وكسواغات؛ هي غير ملائمة عند وجود نضح exudation كبير. يصعب إزالتها إلاً بالزيت أو المنظفات وتسمم بالفدرة messy ولا تلائم الجلد الشعري على وجه الخصوص. يحتوي مرهم البرافين على شمع العسل beeswax والبرافين والغول السيتوستيريلي.

الكولوديونات Collodions

تُعَدُّ الكولوديونات مستحضرات لثبرات السلولوز (بيروكسيلين pyroxylin) المُدابة في مذيب عضوي. سرعان ما يتبخر المذيب ويستخدم الفلم film المرن الناتج لحمل hold الدواء، ومثال ذلك، حمض الساليسيليك، في تماس مع الجلد. وهي مُحَرَّشة ولهبوبة (قابلة للاشتعال) وتستخدم لعلاج المساحات الصغيرة من الجلد فقط.

العجائن (المعالجين) Pastes

العجائن، ومثال ذلك، عجينة مركب الرنك، هي مراهم مُتَبَسِّسة stiff، ونصف إطباقية semioclusive تحتوي مساحيق غير دوائية. وهي لصوقة جداً وتُقدِّم حماية جيدة للآفات المتحددة، وتمنع انتشار المكونات الفعالة إلى الجلد المحيط. ومحتواها من المسحوق يُمكنها من امتصاص مقدار متوسط من النحيج discharge. يمكن استخدامها كسواغات، ومثال ذلك، عجينة قطران الفحم، وهي عجينة مركب الرنك مع 7.5% من قطران الفحم. تستخدم عجينة لاسار Lassar's paste (معمون أكسيد الرنك) كسواغ للأثرالين dithranol في معالجة اللويحة الصدفية plaque psoriasis.

المُطَرِّيات والمستحضرات الحائلة ومساحيق التطهير

EMOLLIENTS, BARRIER PREPARATIONS AND DUSTING POWDERS

المطريات Emollients تُنميه الجلد وتلطِّف الحالات الوسفية الجافة وتصلبها. تحتاج لتطبيق التكرُّر إذ إن تأثيراتها قصيرة الأمد. توجد أنواع من المستحضرات لكن يعد الكرم المائي فعالاً عند استخدامه كبديل للصابون إضافة لاستخدامه كسواغ (كما سبق). يمكن إضافة مكونات أخرى متنوعة إلى المطريات، ومثال ذلك، المشول أو الكافور أو الفينول لتأثيره

serous discharges، ولكن ميزتهما الرئيسية على المراهم هي أن محتواهما المائي يجعلهما أسهل امتداداً spread ويُعطيان تأثيراً مُزَوِّقاً أفضل. تعمل هذه الكريمات كمُرْلقات lubricants ومُطَرِّيات، ويمكن استخدامها على الأجزاء الشعرية. يمكن استخدام كريمات الماء في الزيت كسواغات للمواد اللزجة في الشحم. إن الجلد الجاف يعوزه الماء بدرجة رئيسية، فُحْتَاح إلى المواد الزيتية لتوفير حائل يُنْقِص تبخر الماء، أي وجود الزيوت يسهم في إمالة البشرة

المراهم Ointments

إن المراهم شحمية وأنخن من الكريمات. وبعضها أليف للشحم lipophilic ومُستَرطِب hydrophilic معاً، أي يُعزِّز عند تطبيقه إمالة البشرة، ولكنه يعد أيضاً مُزَوِّجاً مع الماء. وكثيراً ما تتركَّب الأسس المرهمية الأخرى من الشحم؛ لها تأثير مُنَمِّية hydrating). بمِيعها فقدان الماء من الجلد وتستخدم في حالات الجفاف المزمن. تحتوي المراهم حوافط قليلة وقَلْما تميل للحسيس sensitise. ثمة نوعان رئيسيان:

المراهم الذوابة في الماء water - soluble ointments تتضمن أمزجة من الماكروغولات macrogols وجليكولات البولي إيثيلين؛ ويمكن أن يتفاير اتساقها سريعاً. وهي سهلة الغسل وتستخدم في ضِمادات الحروق، وكمُرْلقات وسواغات تسمح بالمرور السريع للأدوية في الجلد، ومثال ذلك، الهيدروكورتيزون.

المرهم الاستحلابي Emulsifying ointment يُصنع من شمع wax استحلابي (العول السيتوستيريلي cetostearyl alcohol ولوريل سلفات الصوديوم sodium lauryl sulphate) والبرافينات paraffins. وما الكرم المائي إلا مُستَحْلَب emulsion الزيت في الماء لمرهم استحلابي.

المراهم اللااستحلابية Nonemulsifying ointments لا تَمزِج مع الماء. تلتصق بالجلد لَمَنع التبخر وفقدان الحرارة، أي يمكن أن تُعَدَّ شكلاً من الضماد الإطباقي (مع زيادة الامتصاص المجموعي للمكونات الفعالة)؛ قد يحدث تعطين maceration للجلد. تساعد المراهم اللااستحلابية في الحالات

الخفيف كمضاد للحكة وأكسيد التيتانيوم والزنك كقابضات
astringents.

المستحضرات الحائلة Barrier preparations. أثبتت أنواع مختلفة للاستخدام في الطب، وفي الصناعة والمنزل لتلطيف التهاب الجلد. تعتمد على المواد المتفرقة repellent للماء، ومثال ذلك، مركبات السيليسيوم silicones (كريم ثنائي الميثيكون)، وعلى الصوابين والمواد التي تشكل رُسابة كيميائية (التيتانيوم، الزنك، الكالامين). تفيد المستحضرات الحائلة في حماية الجلد من النجيج والمفرزات (حالات فقر القولون colostomies، وطَمَح الحِصاط napkin rash) ولكنها غير فعالة عند استخدامها في شروط العمل الصناعية. والحقيقة أنه يمكن لبعض الكريمات الحائلة ذات الخواص المهيجة irritant أن تُعزِّز نفاذ المواد الضارة بطريق الجلد. المطري البسيط بعد العمل يكون أكثر فعالية.

قد تكون بخاخات السيليسيوم Silicone والإطباقات occlusives، مثل الضمادات الغروانية المائية فعالة للوقاية من قرحات الإلصقات pressure sores وفي معالجتها. إن كريمات تقيع Masking (المستحضرات المموهة comouflaging) الآفات المشوهة القائمة والكريهة، ذات قيمة عظيمة من وجهة نظر الضحايا³. ويمكن أن تتكوّن من أكسيد التيتانيوم في أساس مرهمي مع مُلوّن ملائم للمَقَر المصاب وللمرضى.

مساحيق التفتير Dusting powders ومثال ذلك الشا الزنكي zinc starch والطلق⁴ talc، قد تُبرِّد من خلال زيادة اليابحة السطحية الفعالة من الجلد وتُخفِّض الاحتكاك بين سطوح الجلد بفعولها المُزَلِّق. وتُسبِّب بفعولها الماصّ المفيد التقشّر crusting عندما تطبق على الآفات الناضجة exudative ويمكن استخدامها مفردة أو كسواع ومثال ذلك

³ يُقدِّم الصليب الأحمر في المملكة المتحدة خدمة المموهة الترويقي cosmetic camouflage عن طريق أقسام الجلدية في المستشفيات

⁴ الطلق talc هو سيليكات المغنسيوم. يجب عدم استخدامه لتفتير قفازات الجراحة إذ يسبب الأورام الحبيبية granulomas إذا وصل إلى الجروح أو إلى تجاويف الجسم.

مبيدات الفطريات fungicides.

الهلامات Gels or jellies هي محاليل غروانية نصف صلبة أو مستعلقات suspensions تستخدم كمرلقات وسواغات للأدوية. وكثيراً ما تفيد لعلاج فروة الرأس.

المسكنات الموضعية TOPICAL ANALESICS

المهيجات المقابلة Counterirritants والمُخَمِّرات rubefacients هي مُهيجات تنبه النهايات العصبية بتماسها مع الجلد لتفريغ الألم في الجلد (مثل الألم التالي للهرس post herpetic)، والأحشاء أو العضل، المُرَوِّدة بالجلد العصبي نفسه، وتسبب جميعها التهاب الجلد بحيث يصير مُحَمَّراً ومن هنا أطلق الاسم المُخَمِّرات rubefacients وغالباً ما تكون فعالة ولا يزال طَرُز الفعل الدقيق مجهولاً.

وإن أفضل المهيجات المقابلة هي عوامل فيزيائية، ولاسيما الحرارة. تستخدم أدوية كثيرة على كل حال لهذه الغاية وتتوفر أيضاً مسحضرات مناسبة تحتوي الساليسيلات، والنيكوتينات المنثول، والكافور camphor والكابسيسين capsaicin (يستعمل المادة P في الجلد).

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الموضعية Topical NSAIDs (راجع الفصل 15) تستعمل للتخلّص من الألم العضلي الهيكلي.

المخملّرات الموضعية Local anaesthetics يتوفّر الليدوكائين والبريلوكائين prilocaine كهلامات gels، ومرامهم وبخاخات لتوفير إحصار عكوس للتوصيل conduction على طول الأعصاب الجلدية (انظر الفصل 20). يحمل البنزوكائين والأميثوكائين amethocaine (تتراكاين tetracaine) اختطاراً عالياً للحساسية sensitisation.

تُنتج بخاخات الضباب aerosol sprays الطيارة التي يفضلها الرياضيون، تسكيناً بالترديد وتأثيرها كغُفَل placebo.

مضادات الحكة ANTIPRURITICS

إن آليات الحكة محيطية ومركزية. تُمرّ النبضات impulses على طول ألياف العصب نفسه كنضبات الألم، ولكن يختلف

الإحساس المختَّبر كفيّاً ونوعياً عن الألم. تُطلق البيتيدات الداخلية المشأ في الجهاز العصبي المركزي، ويمكن للنالوكسون naloxone أن يُفَرِّج بعض حالات الحكة المعنّدة. ويُسهّم التحرير الموضعي للهستامين والأدوية التلقائية autacoids الأخرى أيضاً وقد تكون مسؤولة عن كثير من الحكة الناجمة عن التفاعلات الأرجية الشروية urticarial. وقد يفسّر الهستامين المطلق بتأثير الأملاح الصمراوية بعضاً من حكة اليرقان الانسدادي. وتُكشف الوسائط الكيميائية الأخرى كذلك، ومثال ذلك، السيروتونين والبروستاغلاندينات.

الحكة المُعَمَّنة Generalized pruritus

لا بدّ من البحث عن السبب المُستَبْطَن في غياب الجلّاد dermatosis الأوّلي، ومثال ذلك، عَوَز الحديد، أو بعض الفشل الكبدي أو الكلوي والورم اللّمفي lymphoma، يبقى بعض المرضى الذين يتعرّضون إزالة السبب عندهم أو معرفته.

مضادات الهستامين (المستقبلة H_1)، لاسيّما الكلورفينامين chlorphenamine وهاييدروكسيزين hydroxyzine، تستعمل فموياً لتأثيرها المهدئ sedative أو المزيل للقلق anxiolytic (ما عدا حالة الشرى urticaria)؛ لا يجب تطبيقها موضعياً لفترة طويلة بسبب إختطار الأرجية.

قد تُساعد مضادات الاكتئاب المهدئة في الحكة الوخيمة. ويمكن تفريج حكة اليرقان الانسدادي بالأندروجينات androgens ولكنها قد تزيد اليرقان. عندما يكون الانسداد جزئياً فقط، يمكن أن يُميد الكوليستيرامين colestyramine وأما المعالجة بالضوء فهي مفيدة. ويقدم النالتريكسون naltrexone تفريعاً قصير الأمد للحكة المترابطة مع الديال الدموي haemodialysis.

الحكة الموضعية Localised pruritus

يدو أن الحدش scratching أو الاحتكاك rubbing يمنح تفريعاً بتحويل الحكة المستديمة غير المُتَحَمَّلة إلى ألم أكثر تحملاً. وقد يُخلّص الصعط المُحكّم بالإصبع الحكة. ويمكن كَسْر الحلقة المعية المُتَحَمَّلة في أن الحكة تُحَث على الحدش الذي يؤدي بدوره إلى الآفات الجلدية الحاكّة، كما يحدث في الأكزيمة المتحرّزة lichenified eczema. قد تساعد تغطية

الآفة أو إحاطتها بعصابة طبية في منع أي حدش أو احتكاك إضافي.

تستخدم مستحضرات الكورتيكوستيرويد الموضعية لعلاج السبب الالتهابي المُستَبْطَن للحكة كالأكزيمة.

يُعَدّ تطبيق الترييد مثل المنشول 0.5 - 2% في كريم مائي مضاداً للحكة، ربما بفعله المحدّر الموضعي الضعيف.

وقد يُساعد الكالامين القوابض (أستات الألميوم، حمض التانيك). لا تُقدّم المخدرات الموضعية أي حلّ طويل الأمد ومن الأفضل تجنبها لأنها تميل إلى تحسيس الجلد؛ يُعَدّ الليغنوكاين lignocaine أقل إزعاجاً في هذا السياق. يمكن أن يساعد الدوكسيبين doxepin الموضعي في الحكة الموضعية، ولكن استخدامه المكثف يجرّض على التهدئة sedation؛ يُجرّض على التهاب الجلد التماسي، مثل مضادات الهستامين الموضعية الأخرى.

إن الكروتاميتون crotamiton المبيد للحلم acaricide ذو فعل نوعي مضاد للحكة ولكنه غير مُفسّر، على الرغم من كونه مهيجاً.

الحكة الشرجية Pruritus ani يجري تديرها بالتركيز على النظافة، وبالمطريات، مثل العسل بكرم مائي، وتطبيق كورتيكوستيرويد ضعيف مع مطهر antiseptic/مضاد للمبيضة anticandida لمدة وجيزة قدر الإمكان (تُعَدّ بعض الحالات التهاباً جدياً عصبياً neurodermatitis). تعد حساسية التماس الثانوية، مثلاً، للمخدرات الموضعية شائعة.

الستيرويدات القشرية الكظرية

ADRENOCORTICAL STEROIDS

التأثيرات. تمتلك الستيرويدات الكظرية مجالاً من الأفعال (راجع الفصل 34) يُعَدّ بعضها وثيق الصلة بالاستخدام الموضعي ومنها:

- كَبَت الالتهاب، لاسيّما بوجود عامل أرجي، وإنقاص الاستجابات المناعية.
- الفعالية المضادة للتفتّل antimitotic تكبت تمايز خلايا الكيراتين، والأرومات الليعية والمفاويات (تفيد في الصدفية، ولكنها تسبب نحافة الجلد أيضاً).

والهربس/ الحلا، والقوباء impetigo، والجرب scabies، لأن العدوى تُنار وتُمتد قد تتضمن مستحضر الستيرويد الكظري مضاد ميكروبات عندما يكون مناسباً، مثل الميكونازول، وحض الفوسيديك fusidic acid، في الإكزيما العدوائية.

ينبغي تطبيق الكورتيكوستيرويد الموضعي على نحو صحيح ("Marmite rather than marmalade"). تُعدّ "وسدة ذروة الإصبع" finger tip unit مرشدة مفيدة لتثقيف المرضى (انظر الجدول 1.16).

تكفي الصعوبات والمخاطر في المعالجة الجموعية بالستيرويد الكظري لِحصر استعمالها للحالات الخطيرة (مثل الفقاع pemphigus والتهاب الجلد التقشري المُعمّم) غير المستجيبة للمعالجات الأخرى.

• يُنقص التضيق الوعائي دخول الخلايا الالتهابية والعوامل الخلطية إلى منطقة التهاب، يستخدم هذا الفعل (تأثير التبييض blanching على الجلد البشري) لقياس قوة الكورتيكوستيرويدات الموضعية إفرادياً.

إنّ النفاذ في الجلد محكومٌ بالعوامل المُعنونة في بداية هذا الفصل. ينبغي أن يكون السواغ ملائماً للحالة التي تُعالج: أي المراهم للحالات الجافة والوسفية، والكريم ذو الأساس المائي للإكزيما النازة weeping.

الاستعمالات Uses. ينبغي اعتبار الستيرويدات الكظرية كمعالجة أعراضية وأحياناً كثيرة قد تكون شافية ولكنها غير وقائية. وينبغي في الحالات المثالية، إعطاء الستيرويد القوي كمساق علاجي قصير فقط وإنقاصه حالماً تسمّح الاستجابة. وأن الكورتيكوستيرويدات أنفع للاضطرابات الإكزيمة (التأتبية، القرصاوية discoid، وإكزيما التماس) والحالات الالتهابية الأخرى غير العدوائية. وتفيد الكورتيكوستيرويدات المخففة في الصدفية. وتُؤخّر الستيرويدات الكظرية القوية جداً للحلّادات dermatoses الحُرّونة، مثل الحزاز البسيط، والحزاز المُسطّح، والحكّاك العقدي nodular prurigo والدببة الحمامية القرصاوية discoid.

الجدول 1.16 قياس الممرعات بوحدة ذروة الإصبع finger tip unit للستيرويدات الموضعية					
العمر	الوجه/ الذراع/ الساق/ القدم	الجلد (الظهر، البطن)	الجلد (الأيمن)	الجلد (اليسار)	الجلد (اليسار)
3-6 شهور	1	1.5	1	1.5	1.5
1-2 عم	1.5	2	2	3	3.5
3-5 سنوات	1.5	2	3	3.5	3.5
6-10 سنوات	2	2.5	3.5	4.5	5
للمعمر	2.5	3- للذراع للقدم للسان	7	7	7
	لدى 1-6				

لا تستعمل الكورتيكوستيرويدات الموضعية لحالات الشرى وهي مضادة استطباب في العدوى الفطرية مثلاً،

دلائل إرشادية لأجل استعمال الكورتيكوستيرويدات الموضعية	
• استعمالها للتفريغ وليس للوقاية لبدأ.	
• اختر للفاعلية العلاجية المناسبة (انظر الجدول 2.16)، أي الخفيفة الوجه. أما في الحالات المقاومة، فاستخدم مستحضرأ قوياً جداً، لمدة 3 أسابيع مثلاً، لإنجاز السيطرة، ويترك بعدها باستخدام مستحضر أقل فاعلية.	
• اختر السواغ المناسب، أي الكريم بالأساس مائي للإكزيما النازة weeping، والمرهم للحالات الوسفية الجافة.	
• استعمل مستحضرأ توليفياً لستيرويد كظري ومضاد ميكروبات عند وجود العدوى.	
• انصح المريض بتطبيق المستحضر بطبقة رقيقة جداً، بما يكفي لجعل سطح الجلد لامعاً قليلاً.	
• صب بمقادير صغيره لكنها كافية، بحيث لا يحدث فرط استعمال حطير بدون معرفة الطبيب، مثلاً، كمية أسبوعية بحسب المجموعة (الجدول 2.16) أي: القمولة جداً 15 غرام، القمولة 30 غرام؛ الأخرى 50 غرام.	
• ينبغي استخدام الضمادات الإطباقية لمدة وجيزة فقط. لاحظ أن لقطة الأطفال البلاستيكية تُعدّ ضماماً إطباقياً وينبغي كذلك تطبيق أسباب الراحة والمتع الاجتماعية.	

الاختيار Choice. تُصنّف الكورتيكوستيرويدات وفقاً

لفاعليتها العلاجية therapeutic potency (بجاعتها efficacy)،

المسافة من ذروة أصبع السبابة للمخ إلى أول عَضَن/حط طولاني crease.

أي، بحسب الدواء والنسبة المثوية لتركيزه (انظر الجدول 2.16).

الكلوتريمازول clotrimazole. وعندما تزول العدوى يمكن الاستمرار بالكورتيكوستيرويدات مفردة.

تستخدم الحقن داخل الآفات أحياناً لتوفير تراكيز موضعية مرتفعة بدون تأثيرات مجموعية في الجلادات dermatoses المزمنة، مثل احزاز البسيط الضحامي hypertrophic والذئبة الحمامية القرصاوية.

الآثار الضائرة Adverse effects. تُعد الكورتيكوستيرويدات الموضعية المستخدمة ضمن قيود، فعالة ومأمونة. وتعمل الآثار الضائرة للتجلي أكثر بحسب المستحضرات المُرَبَّة علاجياً على ألها قوية جداً أو قوية في الجدول 2.16.

- بالاستعمال القصير الأمد. قد تنتشر العدوى.
- بالاستعمال الطويل الأمد. يمكن أن يحدث ضمور جلدي في خلال 4 أسابيع وقد يكون عكوساً على نحو كامل أو لا يكون. ويعكس هذا الضمور فقداناً للنسيج الصام مما يسبب أيضاً الخطوط Striae (المتعدرة العكس) وعادة ما تحدث في ممرات يكون فيها النفاذ الجلدي قوياً (الوجه، والمناطق الأربية groins، والآباط axillae).

تتضمن التأثيرات الأخرى: الشعرانية hirsutism الموضعية؛ التهاب الجلد المحيط بالفم (ولاسيما عند النساء القتيات) الذي يستجيب لسحب الستيرويد ويمكن تلطيفه بالتراسيكولين قوياً مدة 4 - 6 أسابيع؛ وقد يحدث إزالة التصبغ depi-gmentation (موضعية)؛ والعد acne (الموضعي). ويسفي عدم استخدام الكورتيكوستيرويدات القوية على الوجه ما لم يكن ذلك ضرورياً. يمكن أن يؤدي الامتصاص المجموعي systemeic إلى جميع الآثار الضائرة. لاستخدام الكورتيكوستيرويدات المجموعي سرعان ما تُستقلَّب بروبيونات الفلوتيكازون والموميتازون mometasone عقب امتصاصها الجلدي مما يُنقص اختطار السمية المجموعية. ويحدث تشييط المحور الوطائي النحامي سريعاً مع فرط استخدام العوامل القوية جداً، عندما يصنع 20% من الجسم أيضاً إلى ضماد إطباق مع عوامل خفيفة القوة. تتضمن المضاعفات الأخرى للمضامدات الإطباقية، العدوى (الجرثومية، والعدوى بالمبيضات candidal) وحتى ضربة الحرارة heat

الجدول 2.16 المستحضرات الموضعية للكورتيكوستيرويدات مرَبَّة بحسب فاعليتها العلاجية.	
الفعولة جداً very potent	الكلوتريمازول clobetasol (0.05%) [وأيضاً مستحضرات ثائي الملوكونولون (0.3%) halcinonide، هالسينونيد difluocortolone، البيكلوميثازون beclomethasone (0.025%) [وأيضاً، مستحضرات البيثاميثازون betamethasone، والبريدريد budesonide، الديرويد desonide، الديوكسي ميثازون، ثائي فلوكونولون (0.1%)، الفلوكلورولون flucolorolone، الفلوسيلون flucinolone (0.025%)، الفلوسيدريد flucinonide، الفلوتيكازون fluticasone، بوتيرات الهيدروكورتيزون hydrocortisone butyrate، الموميتازون mometasone (مرة يومياً)، التريمسينون triamcinolone]
الفعولة potent	الكلوبيتازون clobetasone (0.05%) [وأيضاً، مستحضرات الألكوميتازون alclometasone، الكلويتازون clobetasone، ديوكسي ميثازون، الفلوسيلون flucolorolone (0.00625%)، الفلواندريولون fluandrenolone، الهيدروكورتيزون مع اليوريا [urea].
فعولة على نحو متوسط	الهيدروكورتيزون (0.1 - 1.0%) [وأيضاً، مستحضرات الألكوميتازون alclometasone، الفلوسيلون flucinolone (0.0025%)، الميثيل بريدنولون methylprednisolone].

ملاحظة هامة: يستند هذا الترتيب إلى العامل وإلى تركيزه: فيظهر الدواء نفسه في أكثر من ترتيب واحد.

يتعلق اختيار المستحضر بكل من المرض ومقر الاستعمال المقصود. وكثيراً ما تلزم المستحضرات الفعولة جداً للحزاز المسطح lichen planus والذئبة الحمامية القرصاوية؛ وعادة ما تكفي المستحضرات الأضعف (الهيدروكورتيزون 2.5 - 0.5%) للأكرتيا، والاستعمال على الوجه، وعند الأطفال.

عند وجود عدوى سابقة في الاضطراب الجلدي المتطلب للكورتيكوسترويد، يُضاف مستحضر يحتوي مضاداً للمكروبات، مثل حمض الفوسيديك fusidic acid أو

حاجبات أشعة الشمس الماصة Absorbent sunscreens. تختص هذه المواد الكيميائية العضوية الأشعة UVB وأشعة UVA عند سطح الجلد (أكثر فعالية عموماً لأشعة UVB).

للحماية من أشعة UVB: يُستعمل حمض أمينوبنزويك acid aminobenzoic والأمينوبنزوات aminobenzoates (O - padimate)، والسينامات cinnamates، والساليسيلات، ومشتقات الكافور Camphors.

للحماية من أشعة UVA: البنزوفينونات benzo-phenones (ميكسينون mexenone)، أكسي-بزون oxy-benzone)، ومركبات ثنائي بنزويل ميثان dibenzoyl-methanes.

حاجبات أشعة الشمس بالانعكاس Reflectant sunscreens. تعمل الفلزات الحاملة مثل أكسيد التيتانيوم، وأكسيد الزنك والكالامين calamine، كحائل فيزيائي تجاه أشعة UVB وأشعة UVA: هي غير جذابة تزيوياً ولكن تعدّ مستحضرات مساحيقها الصغروية micronised الأحدث مقبولة.

يُعبّر عن إنجاز حاجب أشعة الشمس بعامل الحماية من الشمس (SPF) *sun protective factor* الذي يشير إلى UVB (تعدّ UVA أكثر استعصاءً على القياس ويُشار إلى الحماية منها من خلال نظام التحمين النحوي بحيث يشير وجود إشارة 4 بحوم إلى الأعظم). يعني SPF بمقدار 10 أن جرعة أشعة UVB المطلوبة لإحداث الحماى erythema يجب أن تكون أكبر بعشرة أضعاف على الجلد المحمي مقارنةً مع الجلد غير المحمي unprotected. وينبغي تفسير SPF كمرشدة تقريبية فقط؛ يستخدم المستهلك عملياً مقادير أكثر احتياطية وأقل منطقية، يُطبقها على الجلد. ينبغي أن تقي حاجات أشعة الشمس من أشعة UVB وأشعة UVA. تُؤكّف المركبات الماصة والعاكسة معاً في بعض المستحضرات. وإن قابلية المستحضر للفسيل (بما في ذلك إزالته بالترق والسباحة) وثيقة الصلة بالنجاعة وتكرار التطبيق أيضاً؛ تتفد بعض المستحضرات من خلال الطبقة المتقرنة (مستحضر O - padimate) لذا فهي

stroke عدد إطباق أو سدّ مساحات كبيرة. إن الكريم المضاد للفطور الذي يحتوي الهيدروكورتيزون والمستخدم لنداء المبيضات المهبلية قد يُلوّث البول ويُضلل بما يوحي بوجود متلازمة كوشينغ⁶.

وقد نأتى التطبيقات على الجفنين إلى العين وتسبب الزرق glaucoma.

يمكن أن تحدّث السورة الارتدادية للمرض بعد الإيقاف الصحائي للمعالجة. وقد يؤدي هذا إلى إعادة تطبيق المريض للاستيرويد وهكذا تُخلق حلقة مَعيبة.

الأرجية Allergy. قد تسبّب الكورتيكوستيرويدات، لاسيّما هيدروكورتيزون والبوديزونيد budesonide، أو المكروبات الأخرى في المستحضر، التهاب الجلد التماسي، ويتبغي مراعاة حلوث ذلك عندما نفثّل في الحصول على المنفعة المتوقعة.

حاجبات أشعة الشمس SUNSCREENS

(حُرّوق الشمس والتحمس الضوئي)

يتكون الإشعاع الشمسي فوق البنفسجي (UV) من:

- UVA (320 - 400 نانومتر): التي تسبب تشيخ الجلد وترهه (تضرّر الكولاجين) وربما تسبب بسرطان الجلد.
- UVB (290 - 320 نانومتر): أكثر فعالية بحوالي 1000 مرة من UVA، يسبب التعرض الحاد الحرق الشمسي sunburn وديغ tanning الجلد، أما التعرض المزمن فيسبب سرطان الجلد وتشيعه وترهله aging.
- UVC (200 - 290 نانومتر)، وهي تُمنع حالياً من الوصول إلى الأرض عند مستوى الحر بوساطة طبقة أوزون الستراتوسفير (الجزء الأعلى من الغلاف الجوى)، ويعتقد أن بإمكانها أن تسبب إصابة جلدية في المرتفعات الشاهقة.

حماية للجلد Protection of the skin

تكون الحماية من الإشعاع فوق البنفسجي UV فعالة بوساطة:

⁶ Kelly C J et al 2001 Raised cortisol excretion rate in urine and contamination by topical steroids British Medical Journal 322:594

أكثر استدامة من غيرها.

الاستعمالات Uses. لا تُعدّ حاجبات أشعة الشمس بديلاً عن الملابس الكتيمة للضوء أو عن تجنب الشمس. وتنفذ على كل حال في حماية المتحسّين ضوئياً photosensitive للأدوية أو من المرض، أي من أجل الجلادات الضوئية photo- dermatoses كالتهاب الجند الحسسي الضوئي، والطفح الضوئي المتعدد الشكل، والبرفيريات الجلدية والدثية الحمامية. ويبدو أن الاستخدام النظامي لحاجبات أشعة الشمس يُنقّص وقوع سرطانة الخلايا الوسفية/الحرشفية squamous عند الأفراد المُعرّضين.

تستقبل الشفة السفلى جرعةً ملموسة من أشعة UV ولكنها قد تكون مهمة مع تطبيق حاجب لأشعة الشمس (توافر مُحصّرات نوعية للشفة (lip). ويمكن لحاجبات أشعة الشمس أن تسبب التهاب الجلد الأرجي أو التهاب الجلد الضوئي (ولكن ليس مع أكسيد التيتانيوم، بل من الممكن مع سواها).

تكون معالجة حرق الشمس الخفيف عادةً بالدهون lotion مثل دهون الكالامين الزيتي. وتُساعد الحالات الوخيمة بالكورتيكوستيرويدات الموضعية. ويمكن لمضادات التهاب غير الستيرويدية NSAIDs كالإندوميثاسين مثلاً أن تساعد عند إعطائها في البداية، بمعها تكوين البروستاغلاندينات.

التحسّس الضوئي Photosensitivity

يعني التحسّس الضوئي للدواء حدوث الأثر الضائر نتيجة لتفاعل الدواء مع الضوء، وعادة أشعة UVA؛ كثيراً ما يكون مقدار الإشعاع فوق السمعي من أنابيب الإضاءة المثالفة كافياً لإحداث ذلك.

أما الأدوية المأخوذة مجموعياً Systemically والتي يمكنها تحريض التحسّس الضوئي فهي كثيرة. ومن بين المجموعات الدوائية المقدّمة لاحقاً، فإن المُبلّغ عنها على نحو أشيع هي⁷:

مضادات التفتّل antimitotics: الداكاربازين dacarba-

zine، الفمبلاستين vinblastine.

مضادات الميكروبات antimicrobials: الديميكلوسيكلين

demeclocycline، الدوكسيسيكلين doxycycline،

حمض الناليديكسيك، السلفوناميدات.

مضادات الشّهان antipsychotic: الكلوربرومارين

chlorpromazine، البروكلوربيرارين prochlor-

perazine.

أدوية اضطراب نظم القلب cardiac arrhythmic:

الأميودارون amiodarone.

مدرات البول diuretics: الفروسيמיד frusemide (-furo)

semide)، الكلوروتيازيد، الهيدروكلوروثيازيد.

مشتقات حمض الفيريك fibric acid: مثل الفيوفيرات

fenofibrate.

خافضات سكر الدم hypoglycemic: التولبوتاميد tolbu-

tamide.

مضادات التهاب غير الستيرويدية: البروكسيكام.

السورالينات psoralens (انظر لاحقاً).

تتضمّن المواد المطبّقة موضعياً Topically، والتي تسبب

تحسّساً ضوئياً:

حصص الباراكيتونيزويك وإسترته (المستخدمة

كحاجبات لأشعة الشمس)

مشتقات قطران الفحم coal tar

السورالينات psoralens من عصارات النباتات المتنوعة

(مثل زيت البيرغاموت bergamot)

6 - ميثيل الكومارين (المستخدم في العطور، ومعاين

اخلافة، وحاجبات أشعة الشمس).

ثمة شكلان من التحسّس الضوئي هما:

السمية الضوئية Phototoxicity، مثل السمية الدوائية،

هي تأثير طبيعي بجرعة مرتفعة جداً من أشعة UV عند شخص

يتعرّض للدواء أيضاً. ويشبه التفاعل حروق الشمس

sunburn. وتعود العتبة threshold إلى الطبيعي عند سحب

⁷ هذه المعلومات من الرسالة الطبية عام 1995، Date from The Medical

Letter 1995 37:35.

تخليق الدنا DNA (وتستخدم المعالجة بالسورالين psoralen مع أشعة UVA (PUVA) على نحو رئيسي في الصدفية الوخيمة (مرض يتصف بزيادة تمايز proliferation البشرية)، وفي لمفوما الخلايا التائية الجلدية.

تفاعلات ضائرة وخيمة Severe adverse reactions

يمكن أن تحدث مع السورالينات والإشعاع فوق البنفسجي، ويتضمن زيادة اختطار سرطان الجلد (سبب التطورية mutagenicity الموروثة inherent في فعلها)، وسرطان الأعضاء التناسلية الذكرية، والساد cataracts وتشخيص الجلد السريع وتورله؛ وتستخدم المعالجة بوساطة المختصين فقط.

يُحَرَّضُ التَّعَرُّضُ المُرْمِنُ Chronic exposure لضوء الشمس التَّجَعُّدُ wrinkling والاصفرار بسبب التبدلات في النسيج الضام الجلدي. وكثيراً ما تُستخدم شبيهات الراتين retinoids في محاولة عَكْس بعض هذه التبدلات النسيجية.

مواد متنوعة MISCELLANEOUS SUBSTANCES

حالات الطبقة القرنية Keratolytics تُستعمل لتحطيم النسيج غير المرعوب، مثل الثآليل warts والقرون corns. ولا بد من توضيح الحرص الشديد على تجنب التقرح ulceration. وتتضمن حالات الطبقة القرنية حمض ثلاثي كلور الأسيتيك trichloroacetic acid، وحمض الساليسيليك salicylic acid والكثير غيرها. ويُعدّ الريزورسيبول resorcinol والكريت sulphur حالات تقرن خفيفة وتستخدم في العدّ (حب الشباب) acne.

السكوالان Squalane يُعدّ هيدروكربوناً مُشَبَّعاً غير ذواب في الماء ولكنه يذوب في الشحم. ولنا يَنفُذ إلى الجلد، ويُعدّ سواغاً لإبقاء العوامل الدوائية؛ يقاوم الماء ويستخدم في السَّلْسُ incontinence وفي الوقاية من قرحات الفراش bed sores. يوجد في المستحضرات المحتبّطة.

حمض الساليسيليك Salicylic acid قد يُحَسِّن من نجاعة الستيرويد الموضعي في الاضطرابات المفرطة التقرن hyperkeratotic.

القطرات Tars هي مُطَهِّرات خفيفة ومضادات للحكة

الدواء. تُحَرَّضُ بعض الأدوية، خاصة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، "البرفيرية الكاذبة pseudo-porphyrria"، المشابهة سريرياً البرفيرية الجلدية الأجلة tarda porphyria cutanea والتي تتجلى بهشاشة الجلد، والنفطات blisters، والدُّخْنِيَّات milia على المساحات المُعَرَّضَة للشمس، وعلى ظاهِر اليدين بوضوح.

الأرجية الضوئية Photoallergy فهي مثل الأرجية الدوائية، أي هي تأثير مناعي مُتَوَسِّط بالخلايا يحدث عند بعض الأفراد فقط، وقد تكون وخيمة حتى مع الجرعة الصغيرة. تُعَدُّ الأرجية الضوئية الناجمة عن الأدوية نتيجة لتفاعل كيميائي ضوئي يحدث بوساطة أشعة UVA بحيث يتولّف الدواء مع بروتين النسيج ليكون مستضداً antigen. وقد تستند التفاعلات لمدة سنوات بعد سحب الدواء؛ عادةً ما تكون إكريميائية.

الحماية المجموعية Systemic protection كَمُقَابِل لتطبيق الدواء على المساحة المُعَرَّضَة، ينبغي أخذها بعين الاعتبار عندما تفشل الإجراءات الموضعية. قد تكون مضادات الملاريا مثل هيدروكسي الكلوروكين فعالة، لمدة قصيرة، في الطفح الضوئي المتعدد الشكل وفي الذئبة الحمامية الجلدية.

السورالينات Psoralens (المستحصلة من فاكهة الليمون citrus ونباتات أخرى)، مثل الميثوكسالين methoxalen، تُستعمل لتحريض التفاعلات الكيميائية الضوئية في الجلد. فبعد الإعطاء الموضعي أو المجموعي للسورالين psoralen والتعرض اللاحق لأشعة UVA يحدث تفاعل هاموميّ erythematous بدرجة أعمق من حرق الشمس الاعتيادي وقد لا يصل إلى مستواه الأعظمي إلا بعد 48 ساعة (يلغ حرق الشمس إلى ذروته أثناء 12 - 24 ساعة). يجري تنشيط الخلايا الميلانينية melanocytes ويحدث التصبغ على مدى الأسبوع التالي. يُستخدم هذا الفعل لإعادة تصبغ المساحات المُرَّالَة التصبغ المشوهة كالثهاق vitiligo عند الأشخاص ذوي الجلد الأسود.

يتأثر السورالين psoralen بوجود أشعة UVA مع الدنا DNA، مكوناً مُتَوْنِيَّات الثيمين dimers thymine، ويُبْطِط

ضد بعض الحشرات، مثل البعوض، عملية في أحيان كثيرة. يمكن استعمال بنزوات البنريل على الملابس؛ تُغادر الغسل مرة أو مرتين.

التفاعلات الدوائية الجلدية الضائرة

Cutaneous adverse drug reactions

غالباً ما تسبب الأدوية المطبقة موضعياً أو المأخوذة مجموعياً أطفاحاً rashes. تتخذ هذه الأطفاح أشكالاً مختلفة وقد يحدث الدواء نفسه أطفاحاً مختلفة عند أفراد مختلفين.

يُعدّ التهاب الجلد التماسي الأرجي أو الهيجومي Irritant إكريميائياً وغالباً ما يحدث بتأثير مضادات المكروبات، والمخدرات الموضعية، ومضادات الهيستامين الموضعية، ويزداد شيوعاً بالكورتيكوستيرويدات الموضعية. وغالباً ما يكون بسبب السواغ الذي يُطبق فيه الدواء الفعال، ولا سيما الكريم. إن التفاعلات تجاه الأدوية المعطاة مجموعياً هي حُمامية erythematous على نحو شائع، وهي مثل تفاعلات الحصبة measles، أو القرمزية scarlatina أو الحُمامي المتعددة الأشكال erythema muliforme. ولا تُقدّم حلاً مفيداً للسبب. وكثيراً ما تحدث أثناء الأسبوعين الأولين من المعالجة، ولكن قد تتأخر بعض التفاعلات المناعية لعدة شهور.

ولدى المصابين بمتلازمة نقص المناعة المكتسب (الإيدز) اختطارات زائدة للتفاعلات الضائرة، التي غالباً ما تكون وخيمة.

يمكن أن تُبدّل الأدوية وتبقى المشكلات السريرية الكثيرة نفسها ومثال ذلك: مريض يشأ لديه طفح؛ يتناول أقراصاً مختلفة كثيرة؛ فما الدواء الذي سبب له الطمع، وما الذي ينبغي فعله حيال ذلك؟ إن الجواب ليس إيقاف جميع الأدوية ببساطة، ويُعتقد أن واقع القيام بفعل ذلك، غالباً ما يُكلف بعض الشك عن حاجة المريض لهذه الأدوية في المقام الأول. تُستبعد جميع الأدوية القويّة والقوية جداً من الاستعمال الإضافي على أرضيات غير كافية إجمالاً. فالحاجة إلى بعض الدلائل الإرشادية واضحة ولكن لا توجد مجموعة بسيطة من القواعد التي يمكنها تغطية هذا الموضوع المعقد⁸.

وتُكسّط التقرُّن keratinisation بطريقة صعبة الفهم. وهي مأمونة بتركيزها المنخفضة وتستخدم في الصلقة. تحدث التحسُّس الضوئي معها. وثمة مستحضرات كثيرة جداً، عادة ما تحتوي مواد أخرى، مثل مرهم قطران الفحم وحض الساليسيليك؛ وكثيراً ما يفيد إضافة الستيرويد الكظري إليه.

الإيكتامول Ichthammol هو الناتج عن تقطير قطرانسي كبريتي للسّمك المستحاثي الأحفوري (يستحصل من Tyrol النساقية)؛ له تأثير أضعف من قطران الفحم.

أكسيد الزنك Zinc oxide يُقدّم تأثيرات قابضة خفيفة، وحائلة barrier وإطباقية.

الكالامين Calamine بالأصل هو كربونات الزنك التي تكتسب لونها القرمزي الأحمر الورد من أكسيد الحديد ferric المُضاف. تمتلك فعلاً قابضاً خفيفاً وتستخدم كمسحوق مُعَقَّر وفي الدهون المخفوقة والزيتية. وها قيمة محدودة.

اليوريا Urea تستعمل موضعياً للمساعدة في إماهة الجلد في السّمك ichthyosis.

مُنفّرات الحشرات Insect repellents، ومثال ذلك، مضادات البعوض، والقراد، والبراغيث، مثل الديت deet (ثنائي إيثيل التولواميد diethyl toluamide)، وثنائي ميثيل فثالات dimethyl phthalate. تُطبق على الجلد وتطرد الحشرات بتبخرها أساساً. ويجب تطبيقها على الجلد المكشوف كلّهُ، وفي أحيان كثيرة على الملابس أيضاً لإنجاز غرضها (يُضَرُّ بعضها بالمصنوعات البلاستيكية وإطارات النظارات). ويتحدد أمد تأثيرها بمعدّل تبخرها (درجة حرارة الجلد والمحيط)، وبغسلها (التعرّق، المطر، الغمر بالماء). ويمكن أن تسبب تأثيرات أرجية وسامة، ولا سيما مع طول الاستخدام. يُمنَص حوالي 10%. وببساطة، يُعدّ السواغ الذي يُطبق به هاماً أيضاً، ويجري تطوير مادة مقبولة تُنجز تأثيراً أطول من بضعة ساعات. ولكن الدليل الذي يُنشر مبيد الحشرات في البيئة يسبب تنوّناً عاماً وقتلاً غير مُميّزاً للحشرات، ولا يُعدّ مقبولاً. وتُعدّ الإحراقات البيئية الانتقائية

Hardie R A, Savin J A 1979 British Medical Journal: 1935, ⁸ to whom we are grateful for this quotation and

ينبغي طرح الأسئلة التالية في كل حالة:

- هل يمكن استبعاد أمراض جلدية أخرى؟
- هل تتوافق التبدلات الجلدية مع السبب الدوائي؟
- ما الدواء الأكثر نزعةً للمسؤولية؟
- هل توجد اختبارات إضافية جديرة بالاهتمام؟
- هل هناك حاجة إلى أي معالجة؟

إن هذه الأسئلة بسيطة ومضللة وخادعة ولكن غالباً ما تكون الإجابات صعبة.

الأطفاح الدوائية النوعية

DRUG – SPECIFIC RASHES

يمكن تميز بعض الملامح حول الأطفاح الدوائية النوعية أو المُميزة الناتجة عن تناول المجموعي للأدوية على الرغم من التباين الكبير، وذلك كما يلي:

العُدَّة والبُثرة *Acne and pustular*: ومثال ذلك، الكورتيكوستيرويدات، والأندروجينات، والسيكلوسبورين، والبنسيلينات.

التهاب الأوعية الأرجي *Allergic vasculitis*: ومثال ذلك، السلفوناميدات، مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، والثيازيدات، والكلوروبروباميد *chlpropamide*، والفينيتوين *phenytoin*، والبنسلين، والريتينيوات *retinoids*.
التاق *Anaphylaxis*: أوساط تباين الأشعة السينية *x-ray*، البنسيلينات، مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين ACE inhibitors.

شبيه الفقاع الفقاعي *Bullous pemphigoid*: الفروسيميد *furosemide* (والأدوية الأخرى المتعلقة - بالسلفوناميد)، مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين I، البنسلامين، البنسلين، المعالجة بأشعة PUVA.

الإكزيمة *Eczema*: ومثال ذلك، البنسلينات، والفينوثيازينات *phenothiazines*.

التفاعلات التمشية *exanthematic*/البقعة الخطاطية *maculopapular* تُعدّ الأكثر تكراراً؛ يبدأ الطفح نموذجياً على

الجزع على نحو لا يشابه الطّفح الفيروسي الظاهر؛ ويستثنى الوجه نسبياً. قد يؤدي الاستخدام المستمر للدواء إلى احمرار الجلد *erythroderma*. ويشيع حدوث التفاعلات حوالي اليوم التاسع من المعالجة (أو في اليوم 2 - 3 عند المرضى المُعرّضين سابقاً)، مع أن البدء قد يتأجل حتى بعد إكمال المعالجة؛ وتضخّن النُسيجات مضادات المكروب، ولاسيما البنسلين، والسلفوناميدات ومشتقاتها (مشتقات السلفونيل يوريا، الفروسيميد *furosemide* ومدرات الفيازيد البولوية). تعود الأطفاح الحصبية الشكل *morbiliform* (الشبيهة بالأكياس المذبة *measles*) نموذجياً بإعادة التعرّض للدواء.

الحمامى المتعددة الأشكال *Erythema multiforme*: ومثال ذلك، مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، والسلفوناميدات، والباريتورات، والفينيتوين.
الحمامى العقدة *Erythema nodosum*: ومثال ذلك، السلفوناميدات، ومانعات الحمل الفموية، والبرازوسين *prazosin*.

التهاب الجلد التقشري *Exfoliative dermatitis and erythroderma* واحمرار الجلد: الذهب، الفينيتوين، الكاربامازيبين *carbamazepine*، الألوپورينول *allopurinol*، البنسلينات، مضادات الدّهان، الإيزونيازيد *isoniazid*.

الأطفاح الثابتة *Fixed eruptions* هي أطفاح معادة في المقر نفسه، وحول الفم غالباً، ومع كل إعطاء للدواء؛ ومثال ذلك، الفينول فتالين *phenolphthalein* (دواء مُلّين مستخدم ذاتياً)، والسلفوناميدات، والكينين (في الماء المقوي *tonic*)، والتتراسيكلين، والباريتورات، والنابروكسين *naproxen*، والنيفيديين *nifedipine*.

تساقط الشعر *Hair loss*: ومثال ذلك، الأدوية المضادة للسرطان السامة للخلية *cytotoxic*، الأسيتريتين *acitretin*، ومانعات الحمل الفموية، والهيبارين، الستيرويدات الأندروجينية (عند النساء)، فالبروات الصوديوم، الذهب.

فرط الأشعار *Hypertrichosis*: الكورتيكوستيرويدات، السيكلوسبورين، الدوكسازوسين *doxazosin*، الميوكسيديل

minoxidil

classification

متلازمة ستيفن جونسون Stevens - Johnson syndrome وتقرح الأنسجة البشرية المتقرحة السمي⁹: ومثال ذلك، مضادات الاختلاج، والسلفوناميدات، والأمينوبيسيلينات aminopenicilins، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية وNSAIDs من زمرة الأوكسيكام oxicam، والألوريبول allopurinol، والكلورميراثون chlormezanone، والكلورتيكوستيرويدات.

الشرى الوذمة الوعائية Urticaria and angioedema: ومثال ذلك، البنسلينات، ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، والذهب، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية ومثال ذلك الأسبرين، والكودين codeine.

يبدأ الشفاء Recovery على نحو عام بعد سحب الدواء المُسبب خلال بضعة أيام، ولكن قد لا تتحسن التفاعلات الحزازانية lichenoid بعد عدة أسابيع.

التشخيص Diagnosis. قد يعطي التاريخ الدوائي للمريض مفاتيح التشخيص. وتكون التفاعلات أكثر شيوعاً أثناء المعالجة الباكراً (أيام) مقارنة مع ما يحدث بعد شهور من تناول الدواء. ويُعد التشخيص بإعادة إعطاء الدواء (تحريض challenge) مأموناً مع الطفاح الثابتة fixed eruptions، وليس مع غيرها ولا سيما عندما تكون جزءاً من تأثير مُعَمَّم مثل التهاب الأوعية vasculitis. تُعد اختبارات اللطخة patch واللطخة الضوئية photopatch مفيدة في التهاب الجلد التماسي، بإعادة إحداث العملية المُسببة ولكن ينبغي إجهازها من قبل الخبراء المختصين فقط. إذ يمكن في أحيان كثيرة إعادة إحداث الطفاح الثابتة للدواء ببطانة اختبارية من الدواء فوق المقر المصاب سابقاً.

تُما الاختبارات داخل الجلد intradermal هاتسي بجميع مشكلات الأرجية تجاه الأدوية، ومثال ذلك، الاستقلاب، والتوليف مع البروتين، والساق المُقاتل (راجع الفصل 8).

المعالجة Treatment. أزل السبب؛ استخدم تطبيقات التبريد cooling ومضادات الحكة؛ استخدم مُحَصِّر المستقبلات

الطفح الحزازاني Lichenoid eruption: ومثال ذلك، محصرات المستقبلات البيتا B، والكلوروكين، والفيازيدات، والفروسيמיד frusemide (furosemide)، الكابتوبريل captopril، الذهب، الفينوتيازينات.

الدئية الحمامية Lupus erythematosus: ومثال ذلك، الهيدرالازين hydralazine، الإيزونيازيد isoniazid، البروكايناميد procainamide، العيتونين، مانعات الحمل الفسوية، السلفاسالازين sulfasalazine.

الفرقية Purpura: ومثال ذلك، الثيازيدات والسلفوناميدات، ومركبات السلفونيل يوريا sulpho-nylureas، وفينيل البوتازون، والكينين. ويُحرَّص البنسلين التهاب الشعيرات الدموية capillaritis (التهاب الجلد الفرقي المُتَصِّغ).

التحسس الضوئي Photosensitivity: راجع ما سبق. الفمقاع Pemphigus: ومثال ذلك، البنسلامين والكابتوبريل captopril، والبيروكسيكام، والبنسلين، والريفامبيسين.

الحكة غير المتصاحبة مع الطفح Pruritus: ومثال ذلك، مانعات الحمل الفموية، والفيوتيازينات، والريفامبيسين (تفاعل ركودي صفراوي cholestatic).

التصبُّغ Pigmentation: ومثال ذلك، مانعات الحمل الفموية (الكَلَف chloasma ضمن التوزُّع المُتَحَسِّس للضوء)، والفيوتيازينات، والمعادن الثقيلة، والأميودارون amiodarone، والكلوروكين (تصبُّغ الأظفار والحَنَك palate، إزالة تصبُّغ الشعر)، والمينوسيكلين minocycline.

الصلبغة Psoriasis قد تتفاقم بالليثيوم ومضادات الملاريا. الشبيهة بتصلب الجلد Scleroderma - like: الليموميسين bleomycin، فالبروات الصوديوم، ملوثات التريتوفان tryptophan contaminants (متلازمة الألم العضلي بكترة اليوزيمات).

داء المصل Serum sickness: الغلوبولينات الماعية immunoglobulins والمنتجات الدموية الأخرى المُعدَّلة للساعة.

⁹ Roujeau C-J et al 1995, New England Journal of Medicine 333.1600

Formulations for use on the skin مستحضرات الاستعمال على الجلد. يوجد في المملكة المتحدة حوالي 280 مستحضراً للوصف الطبي في زمن كتابة هذا الكتاب (مع استبعاد التفاوتات الصغرى التي يتاح الكثير منها بالبيع المباشر للعموم). ومن غير العملي إعطاء أكثر من مجرد دليل عام للاختيار. وسوف ينتقي الأطباء مجاًلاً معتدلاً من المنتجات ويشجعون في معرفتها جيداً.

الصدفية PSORIASIS

يوجد في الصدفية تكاثر زائد ($10 \times$) للخلايا البشرية اللامتمايزة والتهاب البشرة والأدمة dermis. إن نتيجة الأعداد الزائدة من الخلايا القرنية horn cells التي تحتوي الكيراتين الشاذ هي عدم تشكّل طبقة متقرّنة stratum corneum طبيعية تستعمل الأدوية من أجل ما يلي:

- إزالة الكيراتين (حلّ الكيراتين).
- تثبيط انقسام الخلية.

يُنقص المطرّي مثل الكرم المائي الالتهاب. ويمكن إزالة الخلايا المتكاثرة بمستحضر الأنتراين dithranol (مصاد للتمثّل antimitotic) المطبق بمضبوطة على الآفات (ولكن ليس على الوجه) لمدة ساعة واحدة ثم يزال؛ تبدأ بنسبة 0.1% وتزداد إلى 1%. يتوافر الأنتراين dithranol في أسس كريمة أو عجينة لاسار Lassar's paste (وهذه المستحضرات لا يُعفى بعضها عن الآخر). ويستعمل يومياً حتى اختفاء الآفات؛ يُعدّ مُهيجاً irritant للجلد الطبيعي ويُلوّن الجلد والأقمشة. تُعدّ مستحضرات القطران أبدال أقلّ فعالية، ويشيع استخدامها لصدفية فروة¹⁰.

¹⁰ ولكن ليس بدون احتياط. لقد شوهد رجل عمره 46 عاماً كان يعالج من الصدفية بالكورتكوسترويدات الموضعية والصورة فوق البنفسجي UV ولفصون tar، يشتمل بالهيب في فناء المستشفى. وقد بدأت حلقة صغيرة من النار فوق الثَمّة القَصِيّة sternal notch بصعّة ستمتدت مطوّقة عتفه. وقد اشتعل ليريص فجأة. وقد اعترف بإشعاله سجارة مباشرة قبل اشتعال النار التي كان مسارها مطابقة مع توزّع القطران على جسمه. Fader D J et al 1994 New England Journal of Medicine 330:1541

المهستامينية H₁ مجموعياً للشرى الحاد؛ اعطى الستيرويد الكُطري للحالات الوحيدة.

رصد المأمونية SAFETY MONITORING

ينبغي رصد بضع أدوية شائعة الاستعمال في الاضطرابات الجلدية على نحو نظامي من أجل الآثار الضائرة (المجموعية الرئيسية). وهذه تتضمن:

- الأسيكلوفير Aciclovir (كرياتينين البلازما)
- الآزاثيوبرين Azathioprine (تعداد الدم ووظيفة الكبد)
- الكولشيسين Colchicine (تعداد الدم، كرياتينين البلازما)
- السيكلوسبورين Cyclosporin (كرياتينين البلازما)
- الدابسون Dapsone (وظيفة الكبد، وتعداد الدم والخلايا الشبكية reticulocytes)
- الميثوتريكسات Methotrexate (تعداد الدم، ووظيفة الكبد).
- أشعة PUVA (وظيفة الكبد، والأضداد المضادة للنواة antinuclear antibodies)
- شبهات الراين الأروماتية Aromatic retinoids (وظيفة الكبد، وشحوم البلازما).

الاضطرابات الجلدية الفردية

Individual disorders

عندما يكون الجلد رطباً جفّة؛ ورطباً إذا كان جافاً. تتضمن هذه النصيحة العامة حقيقة كافية من المفيد ترديدتها. ويُعدّ التطبيق مرة أو اثنتين في اليوم ضرورياً عادةً ما لم يُملّ الحمن للعام غير ذلك.

لا يُقصد من (الحدول 3.16)، إعطاء معالجة كاملة حتى لأكثر الحالات الجلدية شيعاً، ولكنه مجرد إشارة إلى أسلوب معقول.

قد تتطلب العدوى الثانوية للآفات غير العدوائية عادةً إضافة مصادات مكروب موضعية أو مجموعية.

وقد يتطلب الأمر استعمال للمسكنات، والمُرَكّنات sedatives أو المهدئات tranquillisers في الحالات المؤلمة أو المزعجة، عندما يشتدّ المرض بالانفعال emotion أو القلق anxiety.

الحالة	المعالجة	التعليقات
<p>الثَغَد (حب الشباب) Acne</p> <p>الثعلبية Alopecia</p> <p>(1) الصلع الذكري الشكل male pattern baldnes</p>	<p>انظر النص</p> <p>(1) من المفيد تحريم المينوكسيديل minoxidil موضعياً عندما يرتبك المريض من الصلَع. يمكن تحريم إعادة نمو الشعر التي تصل حتى 50% ولكن قلماً تُعَدُّ هامةً ترويقياً.</p>	<p>يلاحظ معظم المرضى الذين يتناولون المينوكسيديل قموياً لفرط ضغط الدم، بعض النمو الزائد للشعر. قد يعرض بتأثير مُحَدَث لمتشَل mitogenic على الجريبات الشعرية. تَحُدُّ الاستجابة في خلال 4-12 شهر: أقطع المعالجة إذا لم تحصل على نتيجة في عام واحد.</p>
<p>(2) الثعلبية البقعية alopecia areata</p>	<p>(2) الفيناستيريد finasteride بالَمَم (2) على الرغم من الصانقة، غالباً ما تُعَدُّ حاله محدودة ذاتياً. وقد استجاب بعض الأفراد لأشعة PUVA أو للتحميس بالشماس المُحَرَّض بالديفينيسيرون diphencyprone.</p>	<p>مضادات الحكة موضعياً عند الحاجة؛ لا تُميد السلفوناميدات الأخرى؛ لا يكون التأثير المفيد نتيجةً للفعل المضاد للميكروب. يعقد الميتهيسوغلوبين في الدم المعالجة بالنابسون dapsone.</p>
<p>التهاب الجلد الهربسي الشكل Dermatitis herpetiformis</p>	<p>يُعَدُّ الدابسون فعالاً على نحو مُوَدَّجِي في خلال 24 ساعة، أو السلفايريدين sulfapyridine. إن المعالجة المطلوبة ضرورية، ويمكن للنظام العدائي الحالي من العلوتين gulten أن يُساعد.</p>	<p>مضادات الحكة موضعياً عند الحاجة؛ لا تُميد السلفوناميدات الأخرى؛ لا يكون التأثير المفيد نتيجةً للفعل المضاد للميكروب. يعقد الميتهيسوغلوبين في الدم المعالجة بالنابسون dapsone.</p>
<p>الإكزيمة Eczema</p> <p>النارَة الحادة Acute weeping</p>	<p>دهونات (أسيئات الألميوم، والكالامين)، الصمادات الرطبة أو القموعات soaks (كلوريد الصوديوم، فوق معانات البوتاسيوم)؛ كرم كورتيكوستيرويد موضعي أو الدهون، مع مضاد المكروب إذا كانت مُتعدية.</p>	<p>أزل السبب ما أمكن. غالباً ما تُثار بالصابون. يمكن إضافة مضادات الحكة (غير مضادات الهيستامين أو المحللات الموضعية) إلى الدهونات، والكريمات أو المعاجين pastes.</p>
<p>تحت الحادة subacute</p>	<p>تُعَدُّ المطريّات emollients عماد المعالجة. كرم أو معجون أكسيد الزنك، مع حَال تَقْرُن حفيف عند وجود ثخانة جلدية (يُضاف حمض الساليسيك أو قطران الفحم)؛ ومرهم كورتيكوستيرويد.</p>	<p>لم تُرهَن مضخة حمض الجامولنيك (Epogam)، وزيت زهرة الربيع المسائي).</p>
<p>الزمنة، مع آفات توسفية جافة</p>	<p>حالات التقْرُن والكريمات الرطبة والمطريّات؛ كورتيكوستيرويد موضعي</p>	<p>ضع في الحسبان المعالجة الصورية (PUVA)، الأزايثوبرين azathioprine أو السيكلوسبورين في مفرقات علاجية قصيرة، من أجل التهاب الجلد المزمن الوحيم.</p>
<p>التهاب الجلد التقشري Exfoliative dermatitis</p>	<p>عامل خالِب chelating إذا كان السبب معدناً قليلاً. كريمات تبريد ومساحيق موضعية. وكورتيكوستيرويد محمومعي إذا كانت احالة وخيمه.</p>	<p>في الحالات الوحيمه: الحبة المائعة للحمل التوليفية إستروجين/بروجيستين progestogen: أو سيروترون cypoterone مع إيثينيل</p>
<p>الشعرانية Hirsutism عند النساء</p>	<p>في الحالات الوحيمه: الحبة المائعة للحمل التوليفية إستروجين/بروجيستين progestogen: أو سيروترون cypoterone مع إيثينيل</p>	<p>الأساليب التزويقية الموضعية: التف بالشمع أو التحليل الكهربي electrolysis. التف (الكيميائي)، مثل، حمض الثيوغليكوليك، وسلفيد</p>

الحالة	المعالجة	التعليقات
فرط التعرق Hyperhidrosis	إستراديول (Dianette). ويستحب السيروبولاكوت، والسيبتيدين. تُقصّ القابضات astringents إنساج العرق، ولاسيما كلوريد الألمنيوم السداسي الماء aluminium chloride hexahydrate (20%) في الكحول الإيثيلي (95%). وقد تُساعد مضادات السكرين (موضعيًا أو معموميًا) ويمكن إنجاز تراكيز موضعية مرتفعة بالإرحال الأيوني iontophoresis. ويُعدّ قطع الودي المحدود ضروريًا أحيانًا؛ تتضمن المضاعفات فرط التعرق التعويضي في مكان آخر. تُستعمل الهدأة المؤقتة في خلال (16 أسبوعًا) بحقن ديفان السُّخقية botox، الأكثر فعالية في الإبط axilla.	الباريوم وتُعد إزالة الشعر بالليزر باهظة وتحتاجها مُوقفة. المعالجة أفضل نظريًا منها في الممارسة؛ فحجم العرق يُخفّف التطبيقات الموضعية؛ وتُنتج الرائحة المُثيرة بفعل الجراثيم، لذا تحتوي مزيلات الروائح deodorants مصادات الميكروب أكثر من المواد التي تُقصّ إنساج العرق
السّمك الشائع Ichthyosis vulgaris	المطريّات لإماعة الجلد وتنعيمه، مثل المرهم الاستحلابي والكريمات التي أساسها اليوريا urea، مثل calmurid. وقد تحتاج أنواع المرض الوخيمة للأستيرتين acetretin.	تُحب إزالة الشحم من الجلد، بالمنظفات المنزلية مثلًا.
العداوى Infections المدّح Intertrigo	انظر النص دهونات التنظيف والساحيق. غالبًا ما يساعد الكورتيكوستيرويد المُخفّف مع الكرم المصاح للمبيضة anticandidal.	للتطهير، والتزليق ولإيقاف الاحتكاك.
داء هجرة اليرقات Larva migrans	الألبندازول Albendazole (جرعة مفردة) أو الثياسدارول thiabendazole موضعيًا.	
الحزاز المسطح lichen planus	مضادات الحكة: الكورتيكوستيرويد الموضعي القوي (نادرًا المجموعي)	قد يكون سببه دوائي، مثل الفينوثاين أو مصاد الملازما
الحزاز البسيط Lichen simplex (التهاب الجلد العصبي)	مضادات الحكة. الكورتيكوستيرويد الموضعي؛ اشْرَح حلقة الحَنْش scrach - الحكة itch للمريض	غَطّ الآفة لِمَنع الحَنْش بعصاة طبية مثلًا، فكَثِيرًا ما تُكسّر الحلقة المعينة
الذئبة الحمامية Lupus erythematosus (المؤثرة في الجلد)	لا، من الحداية من المبرء الذئبي الكظري القوي موضعيًا أو داخل الآفة. هيدروكسي كلوروكين أو الماسكرين mepacrine. رصد السُميّة السُمكة مع المعالجة الطويلة الأمد. وتتضمن العوامل الأخرى الأورافين auranofin، والأستيرتين acetretin وبغيد الثاليدوميد في حالة الذئبة الحمامية التليجية chblain LE الوخيمة	المرض مجهول، ولكن الذئبة الحمامية القرصية discoid لا تمتلك مظاهرٍ مجموعة.

الحالة	المعالجة	التعليقات
التهابات malignancies	يمكن معالجة القران المَعْفِي actinic keratoses رداء بوبن Bowen's disease (السرطانة الوَسْفِيَّة داخل الشرة) بالـ 5- فلورويوراسيل (يُتَوَقَّع تَحْيِيع الجلد) أو المعالجة بالبرد cryotherapy ويُعد الإيميكيمويد imiquimoid بديلاً موضعياً مُكْبِراً. وقد تستجيب الآفات الشديدة للمعالجة بالتقوية بالضوء photodynamic: يُحَسِّنُ الجلد باستخدام مُشَقِّق هيماتورفيرين موضعي، ومثال ذلك، حمض الأمبوليوليك ويُشَعُّ بالضوء المرئي أو بمصدر ليزر. ويُفَضَّلُ علاج لمفوما الخلايا التائية الجلدية Cutaneous Tcell lymphoma في مراحلها الباكرة تحفظياً؛ وغالباً ما تُنْظَفُ أشعة PUVA الآفات لبضعة شهور أو سنوات؛ وتتضمن البدائل الحرذل الآزوتي nitrogen mustard موضعياً، مثل الكارموستين carmustine وقد يستجيب مرض احمرار الجلد لرحلان الصواني photopheresis (المدارة الكيسائية الصورية خارج الجسم) مرهم يحتوي الستيرويد الكُطْرِي ومُضاد مكروب.	يمكن أن تكون الأرحية سبباً لاستدامة غير ملائمة للمرض ويلزم علاجها.
التهاب الجفن الهامشي Marginal blepharitis (بالكائنات الحية المتنوعة) طفح الحفاظ Nappy rash	الوقاية: حَرِّزِ الحماطات المتكررة الاستعمال بالصواب، والمطفيات والأمونيا ammonia باحتطاف. بَدِّلْها على نحو متكرر واستخدم كريماً مطرياً، مثل الكريم مائي حماية الجلد. وتفيد الحماطات المكلفة الوحيدة الاستعمال. الشفاء: للطفح الخفيف: كريم الزدك أو دهون الكالامين، مع ما ذكر سابقاً للتو. وللوحيم: الستيرويد الكطري موضعياً، مع مضاد المكروب البيرميثرين Permethrin، أو الفيوثرين Phenothrin، أو الكربارين carbaryl أو الميلاثيون melathion (مصادات الكولينستراز، مع اعتماد المأموية على الاستقلاب الأسرع عند الإنسان مقارنة مع الحشرات، وعلى الامتصاص القليل. يمكن معالجة الحالات الأخف من الفقاع بالدايسون dapsone أو بتوليف اليكوبساميد nicotinamide والتترا سيكلين. ويبقى استخدام الستيرويد الكطري؛ والكائنات المناعية	عادةً إجراء تطبيقين يفصل بينهما 7 أيام لقتل القمل من البيوض التي تنمو من الجرعة الأولى
داء القمل Pediculosis (القمل) (قمل الرأس، والجسم، والأعضاء التناسلية)		
الفقاع وشبيه الفقاع Pemphigus and pemphigoid		إن العناية العامة والتغذية العامة هامة جداً.

المعالجة	الملاحظات	الحالة
الأخرى، مثل الأزاثيوبرين azathioprine، mycophenolate mofetil لتوفير الستيرويد الكظري؛ والذهب gold. انظر النصّ		التحسس الضوئي Photosensitivity
مضادات الحكة والمطريات وفق ما هو ملائم	المرض مُحدّد ذاتياً.	الغشائية الوردية Pityriasis rosea
انظر النصّ		الحكة Pruritus
انظر النصّ		الصدفية Psoriasis
تعد الكورتيكوستيرويدات المجموعية فعالة عادةً. ويمكن استخدام كاتبات المناعة، مثل السيكوسبورين لتأثيرها المؤقّر للستيرويد. ويستحب بعض المرضى للدابسون، والمبوسكين أو الكلوفازيمين clobazimine. التتراسيكلين؛ المترونيڊارول، فموياً أو موضعياً.		تقيح الجلد الفغريسي Pyoderma gangrenosum
يُثير الكورتيكوستيرويد التورّد flushing فيسيء إليه الإستروجينات للتورّد (البيع) الإيامي menopausal flushing.		القُدّ الوردی Rosacea
طبّق على جميع أفراد المنزل، والعائلة القريبة أو المجاورة. بذّل الثياب الداخلية وأغطية السرير بعد التطبيق.	البرميثرين permethrin كرم جدي. وضع بالحسبان المونوسلفيرام monosulfiram أو بسزوات التنزيل في حالات المقاومة. البديل: الإيفرميكتين ivermectin (جرعة مفردة) ولاسيما للماشيات في المجتمعات المُغلقة. الكروتاميتون crotamiton أو الكالامين للحكة التمالية.	الجُرب Scabies (حَلَمُ الجُرب/انقارمة الحربية Sarcophytes scabiei)
شامبو مناسب مع البيرثيون pyrethione، سلفيد السيلينيوم selenium sulphide أو قطران الفحم، شامبو بالكيتوكونازول ketoconazole في الحالات الأوسع وقد يكون دهون الكورتيكوستيرويد ضرورياً أحياناً. وتساعد حالات التقرّن، مثل Coccois عند وجود التوسّف. انظر النصّ		التهاب الجلد المني Seborrheic dermatitis: قشرة الرأس dandruff (Pityriasis capitis)
قد تعسّ المعاجات الجراحية بفتح الثُلُول بحيث يُمتصّ الفيروس، وتنشأ له أضداد فيرفض الثُلُول مناعياً. وغالباً ما تختفي التآليل عفوياً.	جميع المعالجات مُحَرّبة وينبغي تطبيقها بدقّة. المعالجة بالتبريد cryotherapy (تروحين سائل). حمص الساليسيليك 12% في الكولوديون collodion يومياً. ويوجد الكثير من المستحضرات الكاوية (الحالة للتقرّن) الأخرى، مثل الدهون أو هلامه حمض الساليسيليك وحمض اللاكتيك والتآليل الأخصبة الفورمالدهيد أو الغلوتارالدهيد؛	الشرى Urticaria التآليل الفيروسية Viral warts

الحالة	المعالجة	التعليقات
البهاق Vitiligo	والبودوفيلين podophyllin (مضاد للتفتل antimitotic) للتأليل الأحمسية والشرجية التناسلية أتبع تعليمات المصنّع بدقة كبيرة، وعندما تفشل إحدى المعالجات الموضعية يمكن تجريب مط مختلف. يُعدّ الإميكيمود imiquimod الموضعي بديلاً من أجل التأليل الصاسلية. وهو مهيج ويهيج ويهيج. إن لا توجد معالجة مأمونة ويعول عليها. إن الميثوكسالين methoxaalen أو السورالين psoralen، موضعياً أو مجموعياً، مع التعرض اليومي لأشعة UVA (PUVA) يُعدّ ساماً، وغير فعال عند القوقاريين. حاجيات أشعة الشمس Sunscreen لحماية المساحات المبروعة الصباغ وانقاص تصبغ الجلد المحيط بها.	ربما يكون مرضاً سامياً ذاتياً autoimmune. ملاحظة: اختطار مُعتمد على اخرعة لسرطان الخلية الوسفي squamous cell cancer مع أشعة PUVA.
اللويحات الصفراء الجفنية Xanthelasma palpebrarum	تطبيق حمض ثلاثي كلور الأسيتك trichloroacetic acid بحرص بوساصة "عود برتقال".	أرصد شحوم اللازما.
التهاب الجلد بالأشعة السينية X-ray dermatitis	المطري والكورتيكوستيرويد الموضعي المُخفّف.	

موضعياً يُعدّ فعالاً بمقدار الأنتراين dithranol والكورتيكوستيرويد. ويُبطّان تكاثر الخلية ويحثان على تمايزها. ومع أنهما أقل تأثيراً على الكالسيوم من الكاليسيترول، فقد يرفع استخدامها الزائد تركيز الكالسيوم البلازمي. يؤدي الفيتامين A (ريتينولات retinols) دوراً في الوظيفة الظهارية epithelial ويثبط مُشتق حمض الريتينويك وهو الأسيتريتين acitretin (Neotigason، فموياً) فرط الثقران الصديقي لمدة 4 - 6 أسابيع. وينبغي استخدام الأسيتريتين بقررات علاجية (6 - 9 شهور) مع فواصل (3 - 4 شهور). وهو ماسخ teratogenic، مثل المشتقات الأخرى لفيتامين A. يجب إعلان الاحتياطات الصارمة للاستخدام عند النساء، الحتمل أن يحملن بالأطفال، من قبل المصنّع ويجب اتباعها، وتتضمن منع الحمل لمدة سنتين بعد إيقاف تناول هذا الدواء لأنه يُخزّن في الكبد والدهن ويُطلّق على مدى شهور عديدة.

الستيرويد الكظري الموضعي Topical adrenal steroid ينقص انقسام الخلية البشرية، ويمكن لتطبيقه، ولاسيما تحت الضمادات الإطباقية أن يكون فعالاً جداً، ولكن لا بد من زيادة الجرعات (التراكيث) وقد يكون الارتداد rebound الذي قد يعقب سحب الدواء وخيماً. لذا لا يتوجب أبداً استخدام الكورتيكوستيرويد القوي إلاّ للآفات على الفروة scalp، والأكف والأحصين. وينبغي تجنب إعطاء الكورتيكوستيرويد المجموعي، لأن ذلك يحتاج إلى جرعات مرتفعة لتثبيط المرض، الذي يميل للمعاودة بطريقة أقل ثباتاً عندما تُسحب المعالجة، وهذا ما يجب عمله أيضاً لتجنب مضاعفات المعالجة الطويلة الأمد بالستيرويد.

يُعدّ الكاليسيبتريول calcipotriol والتاكالسيبتول tacalcitol مضاهين للكاليسيبتريول calcitriol وهو الشكل الطبيعي الأكثر فعالية لفيتامين D (المصل 38). ويبدو أن استعمالهما

حتى 6 شهور:

• المستحضرات الحاملة للتقرن *Mild keratolytic* (المتقشر، المقشور) الخفيفة لا تحصر الأقية الشعرية الزهية، مثل بيروكسيد البنزويل *benzoyl peroxide*، والكبريت *sulphur*، وحمض الساليسيليك، وحمض الآزلايك *azelaic acid*.

• المعالجة المضادة للمكروب الجموعية والموضعية *Systemic or topical antimicrobial therapy* (التراسيكليين، المينوسيكليين، الإريثروميسين، بجرعة مخفضة)، تستخدم لشهور (تبدأ الاستجابة بعد شهرين). ولا تُعدّ المقاومة الجرثومية مشكلة؛ وسبب المنفعة هو تثبيط تحلل الشحوم الجرثومي للزهم *sebum*، الذي يولد الحموض الدهنية الالتهابية. وقد حدث ارتفاع ضغط داخل القحف وضعف الرؤية مع استخدام التراسيكليين.

• مشتقات الفيتامين *Vitamin A* (حمض الريتينويك) تُنقص إنتاج الزهم والتقرن. ويُعدّ الفيتامين A ماسخاً.

• الترتينوين *tretinoin (A - Retin)* يُطبق موضعياً (بدون التوليف مع حالات كيراتينين أخرى). قد يُعزّز سرطان الجلد المُعرّض بأشعة UV. وينبغي تجنب الترتينوين في الطقس المشمس وعند الحوامل. وتُشاهد المنفعة في خلال 10 أسابيع تقريباً. قد يكون الأدابالين *Adapalene*، وهو شبه الراتين التخليقي، أفضل تحملاً.

• الإيزوترتينوين *Isotretinoin (Roaccutance)* (العمر النصفى 15 ساعة) يُعدّ فعالاً جيداً (في مساق علاجي من 12 - 16 أسبوع)، ولكنه معروف كـماسخ خطير؛ ينبغي أن يُنحصر استخدامه عموماً للحالات الكيسية *cystic* الوخيمة وكذلك المُكَوَّرة *conglobate*، حين تفشل المعالجات، الأخرى. وهو متاح في مراكز متخصصة فقط. وينبغي قياس شحوم الدم الصبائية قبل المعالجة وفي أثنائها (قد يرتفع الكوليستيرول والجليسيريدات الثلاثية). وينبغي إعلام النساء اللاتسي من المحتمل أن يتعرضن للحمل، جيداً عن هذا الخطر، واختبار الحمل قبل بدء المعالجة واللجوء لمع الحمل قبل أربعة أسابيع من استعمالها وأثناء استعمالها وبعد

يبلغ العمر النصفى البلازمي 3 شهور. ويمكنه أن يسبب سمية عظمية أخرى (راجع الفيتامين A، المصل 38). إن التازاروتين *tazarotene*، وهو شبه الراتين الموضعي، قد ينفع قليلاً في الصدفية الخفيفة ولكنه مُهَيِّج *irritant*.

إن الضوء فوق البنفسجي B فعال في الصدفية القطرورية *guttate psoriasis* ويقوّي تأثيرات العوامل الموضعية مثل الكالسيبوتريول والأثرالين *dithranol*. ويُستخدَم السورالين *psoralen* متبوعاً بالضوء فوق البنفسجي (PUVA) في الحالات الوخيمة (راجع السورالينات *Psoralens*).

• **مناهضات حمض الفوليك *Folic acid antagonists*** مثل الميثوتريكسات، يمكن أيضاً أن تثبط الفعالية البشرية مؤقتاً وكذلك يفصل السيكلوسبورين، ولكنها سامة جداً بالاستخدام ما لم تكن الصدفية أو التهاب المفاصل المصحوب معها مُسبِّبان للعجز، ويُحذَر أن يكون المرضى قد تجاوزوا سنوات الإنجاب.

يتضح من هذا المخطط التمهيدي الوجيز أن معالجة الصدفية تتطلب حكمة جديدة ويعتمد الاختيار على جنس المريض، وعمره ووحامة الحالة. وربما يُعدّ توليف أشعة UVB والأثرالين *dithranol* الأكثر مأمونية. وعندما تكون الصدفية متوسطة إلى وخيمة فإن تدوير المعالجات، مثل أشعة UVB مع الأثرالين *dithranol*، وأشعة PUVA مع الأسيتريتين، وأشعة UVB مع الأثرالين *dithranol* وهكذا، قد يساعد في إنقاص التأثيرات غير المرغوبة لأي معالجة منفردة.

العُدّ (حب الشباب) ACNE

يُنتج العُدّ عن الوظيفة المضطربة للحريب الشعري الزهمي *pilosebaceous* حيث يشكّل الكيراتين الشاذ والزهم *sebum* (الذي يُعدّ إنتاجه بسبب أندروجيني) حُطاماً يسدّ فتحة الحريب *follicle* وتُسَعِمُ البروسرينية العُدنية *Propionibacterium acnes* هذا الحُطام. ويُطلق الفعل الجرثومي حموضاً دهنية من الزهم (الشحوم) *sebum*.

تستخدم المعطيات التالية بطريقة تدريجية وانتقائية عندما يصبح المرض أَوْحَم؛ قد يحتاج الأمر إلى التطبيق لمدة تصل

إيقاف استعمالها بأربعة أسابيع¹¹. وقد يعقب استخدام الإيزوتريتينون تبدلات في المزاج واكتئاب وحجم.

• **المعالجة الهرمونية Hormone therapy.** الغرض هو إنقاص إنتاج الأندروجين أو التأثير باستخدام، (1) الإستروجين، لتثبيط الإنتاج الوطائي/النخامي الموجّه للغدد التناسلية gonadotrophin، أو (2) المضاد الأندروجيني (السيروترون cypoterone). إن الإستروجين وحده هو معالجة بدئية للسيطرة على العدّ عند النساء، إذ إن الاستخدام الدوري لمُمانع الحمل الفموي الذي يحتوي 50 ميكروغراماً من الإستروجين يُنهي إفراز الزهم sebum بمقدار 40%. أما توليف الايثينيل إستراديول والسيروترون (Dianette) فمؤيماً فهو فعال أيضاً عند النساء (له تأثير مانع للحمل، وهذا مرعوب لأن السيروترون قد يؤثّر (يُثبّث) feminize الجنين الذكر).

• ينبغي عدم استعمال الكورتيكوستيرويد الموضعي.

الشرى URTICARIA

الشرى الحاد Acute urticaria (جاء الاسم من شابهها مع لسعة القراص، *Urtica*) والوذمة الوعائية *angioedema* عادةً ما يستجيبان جيداً لمُضادات الهيستامين على المُستقبلة H_1 ، مع أن الحالات الوخيمة تُفَرَّج على نحو أسرع باستخدام الأدرينالين (إيبيفرين) (حقن الأدرينالين 1 ملي غرام/مل: 0.3 - 0.1 مل، تحت الجلد SC). وقد نحتاج إلى الكورتيكوستيرويد المجموعي في الحالات الوخيمة.

قد تتعرّز انتبارات weals الشرى عند بعض الأفراد بالحَرَض الفيزيائي، كالاحتكاك (كتبوية الجلد dermo-raphism)، والحرارة والبرودة. وقد يُحرَض التمرير

¹¹ يُنصح باعتصار القعب الولادي عند أطفال النساء اللواتي كن يتناولن الإيزوتريتينون isotretinoin أثناء الحمل بحوالي 25%. أُحرِثت آلاف الإجهامات عند مثل هؤلاء النساء في الولايات المتحدة الأمريكية. ويرجع أن مئات من الأطفال المنصّرين قد ولدوا بانفعل. وم يكن هناك أدسى شك بوجود وصف غير مسؤول هذا للنساء، للحالات قليلة الوخامة مثلاً. إن حقيقة بقاء دواء ذي تأثير وعيم كهذا وإتاحته والسماح به، قد يُعزى لضعفه العالية.

الانتبارات، ولاسيماً على الجذع العلوي (الشرى الكولينيغية cholinergic). قد تتطلب حالات الشرى الفيزيائية توليفاً من ضوادر المستقبلة H_1 و H_2 على نحو كامل لإحصار التأثيرات الوعائية للهيستامين، الذي يسبب البيغ أي التورّد flushing وانخفاض ضغط الدم. وعادةً ما يُعدّ السيروهيتادين cypheptadine الاختيار المفضل كمضاد للهيستامين ولكنه يسبب النعاس drowsiness.

وعادةً ما يستجيب الشرى المزمن *chronic urticaria* لمُضاد الهيستامين على المستقبلة H_1 ذي الخواص المركنة sedating المُخففة، مثل السيتيريزين cetirizine أو اللوراتادين loratadine. يُعدّ التوفينادين فعلاً أيضاً، ولكنه قد يسبب اضطراب نظم القلب الوخيم عندما تتعدى الجرعة ما هو موصى به أو عندما يُعطى مع أدوية (أو عصير الكريب فروت) تُثبّث استقلاله.

قد لا تستجيب الوذمة الوعائية الوريثية، المعوّزة لمُثبّث الإيستراز C_1 (مُثبّث المُثَمِّمة) لمُضادات الهيستامين أو الكورتيكوستيرويد ولكن تستجيب فقط للبلازما الطازجة المُحمَّنة أو لركازة المُثبّث C_1 - المذكورة وهو الأفضل. وقد يؤدي التأجيل في بدء المعالجة إلى الوفاة بالوذمة الخنجرية (حرب الأدرينالين "إيبينفريس" بالعضل في الحالات الوخيمة). ويمكن أن يكون الأندروجين (ستانازول، دانازول) فعالاً للوقاية الطويلة الأمد.

العداوى الجلدية SKIN INFECTIONS

العداوى الجرثومية السطحية Superficial bacterial infections، مثل، القوباء impetigo، والإكزيمة هي عادة عداوى عنقودية أو عقدية. تُعالج بمُضاد المكروب لأقل من أسبوعين وتطبّق مرتين يومياً بعد إزالة الجُلب (قشور) crusts التي تمنع إتاحة الدواء بمُستحضر بوفيدون، أي اليود مثلاً. وتحتاج الحالات الشديدة جداً لمعالجة مجموعية.

ويُفضل حمض الفوسيديك والمويفروسين fusidic acid and mupirocin موضعياً (لأنهما لا يستخدمان اعتيادياً للعداوى المجموعية ممّا يقلّل من نشوء دراري مقاومة للنساء

dermatophyte السطحي أو عداوى المبيض candida المكتنفة للجلد فقط أن تعالج بالإيميدازول الموضعي (ومثال ذلك، الكوتريمازول، والميكونازول). تكتنف النحالية المرقشة pityriasis versicolor، وهي عدوى الخميرة yeast، الجذع عند الفتیان البالغين على نحو أولي؛ وقلما تستجيب للإيميدازولات imidazoles ولكن مستحضرات التريينافين terbinafine أو سلفيد السيلينيوم selenium sulphide الموضعية فعالة؛ قد تتطلب العدوى الفعيلة استعمال الإتراكونازول itraconazole مجموعياً. ويتطلب غزو الشعر والأظفار بالفطر الجلدي وكذا الفطار mycosis العميق معالجة مجموعية؛ أما التريينافين فهو الدواء الأكثر فعالية. ولكن التريينافين وكذلك الغريزوفولمين غير فعالان ضد الخميرة yeast، والبديل هو الإتراكونازول يمكن استعمال الإتراكونازول itraconazole كمعالجة قصيرة متكررة أسبوعاً كل شهر ولمدة 3 - 4 شهور؛ وهو أقل فعالية ضد الفطور الجلدية من التريينافين.

العدوى الفيروسية Virus infections. مضادات الفيروس الموضعية: الأسيكلوفير acyclovir (acyclovir). (راجع الفصل 14). يستخدم الأسيكلوفير مجموعياً للعدوى الوحيدة جداً، مثل الإكزيمة الهريسية eczema herpeticum.

العدوى الطفيلية Parasite infection. مبيدات الطفيليات الموضعية (راجع الجدول 3.16 من أجل التفاصيل).

تطهير الجلد وتنظيفه Disinfection and cleansing of the skin. تستخدم مواد كثيرة جداً بحسب الحالات:

• لتحصير الجلد قبل الحقن for skin preparation prior to injection: الإيثانول أو الكحول الإيثروبرولي isopropyl alcohol.

• للتطهير for disinfection: أملاح الكلوروكسيدين، الكاتيون الفاعل بالسطح (حافض للتوتر السطحي) cationic surfactant (ستريميد cetrimide)، الصابون الباعم، البوفيدون، أي اليود (اليود المعقد مع البولي فينيل بيروليدون)، مشتقات الفينول (الميكساكلوروفين، التريكولوزان)، وبيروكسيد الهيدروجين.

مما يخفف العواقب الوحيدة). ويستخدم أيضاً الفراميسيتين framycetin والبوليميكسينات. يمكن أن يسبب امتصاص النيوميسين من جميع المستحضرات الموضعية إصابة خطيرة للعصب القحفي الثامن. وهو أيضاً مُحسَّن بالتماس. تفصل المطهرات antiseptics الموضعية (مثل الكلوروكسيدين chlorhexidine) وتكون المقاومة الجرثومية أقل كمشكلة.

ويمكن توليف مضاد المكروب مع الكورتيكوستيرويد (لكن الانتهاج) أن يكون مفيداً للإكزيمة العدوائية الثانوية. تُعدّ أرجية التماس contact allergy من مساوئ disadvantages مضادات المكروب وكذلك نشوء الكائنات الحية المقاومة (التي قد تسبب العدوى المجموعية والموضعية). وقد يرجع فشل الاستجابة لنشوء أرجية التماس (التي قد تُقنَع بالكورتيكوستيرويد).

لا تنتفع قرحات الساق العدوائية عموماً من مضادات المكروبات الطويلة الأمد على الرغم من الاستفادة من المترونيدازول عندما تكون القرحة كريهة الرائحة بسبب الاستعمار بالكائنات الحية السلبية الغرام Gram. يُفضل المطهر (مع ضماد واقٍ بالضغط) عند الحاجة إلى المعالجة المضادة للمكروب.

قد يشفى حاملوا العنقوديات الأنفية Nasal carriers of staphylococci (غالباً مؤقتاً) بالموبرون mupiron أو النيوميسين موضعياً مع الكلوروكسيدين chlorhexidine.

العدوى الجرثومية العميقة Deep bacterial infections، مثل الدامل boils، لا تتطلب معالجة مضادة للمكروب عموماً؛ وإن تطلبت فتكون المعالجة مجموعية. يتطلب التهاب امثل cellulites (التهاب النسيج الضام الرخو الخلالي) معالجة كيميائية مجموعية بدلاً من بيريدين النسيلين والفلوكلوكزاسيلين.

تعالج الحروق العدوائية Infected burns بأحد أنواع مضادات المكروب، ومنها سلفايدازين الفضة والموبروسين mupirocin.

العدوى الفطرية Fungal infections؛ يمكن لفطر الجلدي

- James M 1996 Isotretinoin for severe acne. (A patient's experience.) *Lancet* 347: 1749
- Kalka K et al 2000 Photodynamic therapy in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology* 42: 389-413
- Kaplan K P 2002 Chronic urticaria and angioedema. *New England Journal of Medicine* 346: 175-179
- Nousari H C, Anhalt G J 1999 Pemphigus and bullus pemphigoid. *Lancet* 354: 667-672
- Paus R, Cotsarelis G 1999 The biology of hair follicles. *New England Journal of Medicine* 341: 491-497
- Price V H 1999 Treatment of hair loss. *New England Journal of Medicine* 341: 964-973
- Rittmaster H 1997 Hirsutism. *Lancet* 349: 191-194
- Rivers J K 1996 Melanoma. *Lancet* 347: 803-806
- Robert C, Kupper T S 1999 Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *New England Journal of Medicine* 341: 1817-1828
- Rudikoff D, Lebwohl M 1998 Atopic dermatitis. *Lancet* 351: 1715-1720
- Roujeau J C, Stern R S 1994 Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *New England Journal of Medicine* 331: 1272-1285
- Russell-Jones R 2001 Shedding light on photophoresis. *Lancet* 357: 820-821
- Stern R S 1997 Psoriasis. *Lancet* 350: 349-353
- Williams H 2002 New treatments for atopic dermatitis. *British Medical Journal* 324: 1533-1534

GUIDE TO FUTURE READING

- Brown S K, Shalita A R 1998 Acne vulgaris. *Lancet* 351: 1871-1876
- Callen J P 1998 Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 351: 581-585
- Chew A-L, Bashir S T, Maibach H I 2000 Treatment of head lice. *Lancet* 356: 523-524
- Chosidow O 2000 Scabies and pediculosis. *Lancet* 355: 819-825
- Diffey B 2000 Has the sun protection factor had its day? *British Medical Journal* 320: 176-177
- Fine J-D 1999 Management of acquired bullous skin diseases. *New England Journal of Medicine* 333: 1475-1484
- Friedman P S 1998 Allergy and the skin. 11 — Contact and atopic eczema. *British Medical Journal* 316: 1226-1229
- Gibbs S, Harvey I, Sterling J et al 2002 Local treatments for cutaneous warts: systematic review. *British Medical Journal* 325: 461-464
- Greaves M W, Sabroe R A 1998 Allergy and the skin. 1 — Urticaria. *British Medical Journal* 316: 1147-1150
- Greaves M W, Wall P D 1996 Pathophysiology of itching. *Lancet* 348: 938-940
- Gruchalla R S 2000 Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet* 356: 1505-1511

NERVOUS SYSTEM

الجهاز العصبي

Pain and analgesics

الألم والمسكنات

تشمل كلمة غير "مرعج Unpleasant" بحالاً كاملاً من الشعور بالرفض disagreeable من كونه مجرد بؤس غير ملائم وكَرْب وقلق واكتئاب وبؤس desperation، إلى الشفاء القصائي ultimate بالانتحار.^{3,2}

- الدواء المُسكن Analgesic drug هو دواء يفرج الألم الناجم عن أسباب متعددة ومثال ذلك الباراسيتامول والمورفين. والأدوية التي تفرج الألم الناجم عن سبب وحيد أو متلازمة الألم النوعية فقط مثل الأروغوتامين ergotamine (الشقيقة) والكرامازين (الآلام العصبية)، وثلاثي نترات الغليسيريل (الذبحة الصدرية) لا تصنف هذه الأدوية كمسكنات، وكذلك الستيرويدات القشرية كطرية التي تكبت الألم الالتهابي الناجم عن أي سبب.
- تصنف المسكنات Analgesics إلى مسكنات مخدرة narcotic (التي تعمل في الجهاز العصبي المركزي وتسبب النعاس، مثل: الأفيونيات) إلى مسكنات غير مخدرة non-narcotic (ذات الفعل المحيطي بصفة رئيسية، مثل الديكوفيناك).

- الأدوية المساعدة Adjuvant drugs هي الأدوية المستعملة إلى جانب المسكنات في التدبير العلاجي للألم. وهي ليست مسكنة بحد ذاتها، فهي قد تحوّل الإدراك المصاحب للألم الذي يجعل الألم أسوأ (القلق، الخوف، الاكتئاب)،⁴ ومنها

الألم بؤس تام، وهو أفزع من الشرور المفرطة، لأنه يغلب الصبر كله (الفردوس المفقود، جون ملتون 1674 - 1608).

الملخص

إن من أعظم الخدمات التي يمكن أن يقدمها الأطباء إلى مرضاهم هي المهارة المكتسبة في التدبير العلاجي للألم.

- الألم: ظاهرة الألم، التقييم السريري للمسكنات، اختيار المسكنات، معالجة المتلازمات الألمية، تشنج العضلات الملساء والمخططة، الألم العصبي والشقيقة.
- الأدوية في الرعاية الملطفة: السيطرة على الأعراض؛ الألم.
- المسكنات المخدرة أو الأفيونية، الناهضات، الناهضات الجزئية، المناهضات، المورفين والأفيونيات الأخرى، تصنيف المسكنات حسب النجاعة، الاعتماد على الأفيون، الأفيونيات المستعملة خلال الجراحة وبعدها، المناهضات الأفيونية.
- المسكنات غير الأفيونية (مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs): راجع الفصل 15.

الألم Pain

الألم هو إحساس مزعج وغير سار ومعاناة انفعالية ترتبط مع ضرر نسيجي فعلي أو كامن أو توصف بمصطلح الضرر damage¹. يتوسط الألم عن طريق ألياف عصبية نوعية إلى الدماغ الذي من خلال تقديره الواعي قد يحوّل به عوامل متباينة.

¹ Merskey H et al 1979 Pain terms a list with definitions and notes on usage Pain 6:249

² Melzack R, Wall P 1982 The challenge of pain. Penguin, London

³ Loeser J D, Melzack 1999 Pain: an overview. Lancet 353. 1607

⁴ Tricyclic antidepressants may reduce morphine

المُسكِات⁵. لا يعدُّ الألم موضوعاً للتَّحليل من قبل الطبيب (والشرح للمريض) الذي ربما يُفَرِّج بسبب نقص الإدراك. ويبرر ذلك بأن الأطباء لم يقدموا التفرُّيح الكافي للألم الوخيم (بعد الجراحة، الرعاية الملطفة في السرطان المتقدم) بسبب خيارهم السيئ وفرط الاستعمال وأيضاً نقص الاستعمال (هام أيضاً) للأدوية، وعلاقتهم المعيبة مع مرضاهم.

المظاهر المختلفة من الألم

THE VARIOUS ASPECTS OF PAIN

الألم ليس إدراكاً بسيطاً، وهو ظاهرة أو متلازمة معقدة، والمكون الوحيد الذي ذكرته التقارير هو الحس الفعلي بالألم. يمتلك الألم أربع مظاهر رئيسية تتجلى بمدى مختلف في كل حالة:

حس الألم⁶ Nociception ينجم عن الإصابة النسيجية (رضح، التهاب) التي تسبب إطلاق وسائط كيميائية تفعّل مُسْتَقْبَلَات الأذية (دافعات الأذية) *nociceptors*، التي تعرف بأنها مُسْتَقْبَلَات قادرة على التمييز بين المنبهات الضارة والمنبهات العديمة الضرر في النسيج. لقد افترض بأن مستقبلية الألم لا تتكون من بنية هيستولوجية نوعية وحيدة، ولكن لمة تفعيل للنهايات عديمة الميالين *unmyelinated* في الجلد، والعضلات والمفاصل والأحشاء ونقل للمعلومات من الألياف الميالينية الرقيقة (A-delta) والألياف اللامبالية (C) على الحبل الشوكي والدماغ. لذا لا يعدُّ حس الألم ناجماً عن تنبيه مفرط لمستقبلات اللمس أو المُسْتَقْبَلَات الأخرى على سبيل المثال. يشارك عدد من المُسْتَقْبَلَات التي استُعرِفَت بوسائل تشريحية، وفيزيولوجية وكهربائية وفارماكولوجية مع مُسْتَقْبَلَات الأذية، التي تتضمن الأسيتيل كولين، والبروستاغلاندين E، والمُسْتَقْبَلَات الأدرينية، و-5 هيدروكسي تريثامين، والعلوتامين، والبراديكينين والأفيون والأدينوزين. قد تنطلق لجائن *ligands* هذه المُسْتَقْبَلَات في المحيط من العصبونات أو قد تكون من مشأ عصبونسي.

الأدوية النفسانية التأثير، أو قد تحور الأسباب المستبطنة مثل تشنج العضلات المساء أو العضلات الإرادية.

المبدأ العام هو أن المعالجة الأفضل للعرض تكون بنوع السبب المطبق، ولكن يستحيل أن يحصل هذا غالباً مما يتطلب تفرُّيحاً عرضياً للألم بدواء مُسكن.

يعدُّ الألم العرض الأشيع الذي يجعل المرضى يشاهدون الطبيب. لا تعي الشكوى بأن هناك حاجة للمُسكن؛ يحتاج الطبيب للتدبير العلاجي للألم إلى معرفة ماذا حدث في نفس المريض وجسمه.

يتطلب التدبير العلاجي الأمثل من الطبيب أن يمتلك بنية فضولية لذوي حدث في نفس المريض وجسمه.

- يدبّر الألم الحاد على نحو أولي (وليس على نحو متفرّج)، بالأدوية المُسكنة.
- غالباً ما يتطلب الألم المزمع أدوية مُساعدة بالإضافة إلى تدابير غير دوائية.

تُختار المُسكِات وفقاً لسبب الألم ووخامته.

ظاهرة الألم Phenomenon of pain

لفهم ظاهرة الألم يجب أن نقبل النقاط الآتية:

- يمكن أن يحدث الألم من دون إصابة نسيجية أو مرض يُشّ واضح ويمكن أن يستمر بعد التام الأذية.
- يمكن أن تحدث أذية نسيجية خطيرة دون ألم.
- يعدُّ الانفعال (القلق، الخوف، الاكتئاب) مُصاحباً متلازماً للألم ويستطيع أن يحوّر شدة الألم والاستجابة السلوكية للضحية *victim*.
- مهمة عمليات هامة في مُسْتَقْبَلَة الأذية الواردة *afferent nociceptive* (راجع ما سيأتس) والدفعات *impulses* الأخرى في الحبل الشوكي والدماغ.

إن تقدير الألم بأنه معاناة حسية وانفعالية (عاطفية *affective*) سمح للأطباء السريريين بإدراك أن تلبية شكوى الألم تلقائياً بالوصفة *prescription* وحدها ليس استجابة ملائمة، ولغة الكثير دائماً الذي يتطلب التسكين أكثر من

⁵ Twycross R G 1984 Journal of the Royal College of Physicians of London 18 32

⁶ باللاتيني: عمل صار *noxa*: إصابة.

أنماط الألم TYPES OF PAIN

الألم الحاد acute pain يعرف بأن مدته أقل من 3 أشهر، وينتقل بالأساس عبر الألياف دلتا A- الموصلة ولكن تكتنف الألياف C- الموصلة لمدى أقل، ويمتلك مدخل مُستقبلة الأذية الرئيسي (الرضح الفيزيائي، التهاب الجبة، احتشاء عضل القلب، القرحة الهضمية المثقوبة). يدرك المرضى بأن الألم عابر، وأحياناً يكون ذا تهديد وخيم ويستجيب المرضى وفقاً لذلك. يعدّ الألم عرضاً يمكن التعامل معه بالأدوية وبأسلوب فعال ومن دون تردد. وحقناً عند الضرورة، وبالوقت نفسه يجري تهديد المرض المسبب. سوف تتفاوت القلق المرافق بحسب وخامة الألم، ولاسيما بحسب ما يعنيه للمريض سواء انتهى الألم بالشفاء الذي يحدث قريباً، أم بجراحة مهددة للحياة أم كان سابقاً للموت أو الإقعا *invalidism*. يعتمد اختيار الدواء على تقييم الطبيب السريري لهذه العوامل. ما زال حقن المورفين morphine بارز الأهمية منذ أكثر من 100 عام بسبب فعاليته العالية كمصاد لاستقبال الألم ولتأثيراته المضادة للقلق، لم تقم الأفيونات الحديثة بنبد المورفين وهجره.

الألم العصبي Neuropathic pain يتبع ضرر الجهاز العصبي. يكون الألم الحاد بدون مدخول مُستقبلة الأذية nociceptive input الواردة في بعض الألام العصبية أقل حساسية للأدوية ما لم يكن الوعي عمداً، وإن أي ألم حاد ناكس متواتر مثل ألم العصب الثلاثي التوائم، يطرح مشكلات في التدبير العلاجي ويكون أكثر قرأً للألم المزمن.

الألم المزمن Chronic pain يُقل على نحو رئيسي بالألياف من النمط C الموصلة (ولدى أقل بالألياف دلتا A- السريعة التوصيل). ويفضل مراعاته كمتلازمة⁸ وليس كعرض (راجع ما سبق) لأنه مجموعة من الألام المتباعدة المديدة، التي غالباً ما تتشارك مع المظاهر الانفعالية والسلوكية. يتحلى بمستقبل كتيب للصحة التي ترى مسبقاً بأنه لا يوجد فرار من المعاناة، ويمثل هذا سبباً لمشكلات التدبير العلاجي المديدة

إدراك الألم Pain perception ينتج إدراك الألم بحسب مدخول مُستقبلة الأذية إضافة إلى طراز من الدفعات impulses مختلفة التواتر والشدة من المُستقبلات المحيطية الأخرى، مثل مُستقبلات الحرارة والمُستقبلات الميكانيكية التي تخترل عتبة الاستجابة فيها عبر المُستقبلات الكيميائية. تتم هذه العمليات في الدماغ حيث تعبر الدفعات التنبؤية المحورة لتنظم المدخول الوارد المستمر. قد يحدث الألم دون حس الألم (بعض الآلام العصبية⁷) ولا يسبب حس الألم الغائب ألماً، يعتقد أن معظم الألم هو حالة سيكولوجية غالباً ما يسبقه سبب فيزيائي.

المعاناة suffering هي نتيجة للألم ونتيجة نقص فهم المرضى لمعنى الألم؛ وتشكل من القلق والخوف (لاسيما في الألم الحاد) والاكتئاب (لاسيما في الألم المزمن)، الذي سوف يصيب شخصيات المرضى واعتقادهم حول أهمية الألم، فمثلاً قد يكون مجرد تأخير العظلة أو الموت أو العجز المستقبلي مع فقد الاستقلالية. إن الاكتئاب هو المساهم الرئيسي ولكن علاجه يشبه الحالات العاطفية الأخرى المصاحبة للألم.

السلوك الألمي Pain behaviour يتألف من ثلاثة مظاهر، ويتضمن السلوك الذي يُفسر من قبل الآخرين كألم مسن عند الضحية، مثل المظاهر المباشرة والواضحة كتعابير الوجه، والتلمل، وطلب العزلة (أو الصحة)، وأخذ الدواء، ويتطور في الألم المزمن كذلك الخصام querulousness، والاكتئاب، واليأس despair والانسحاب الاجتماعي.

لذا من المفيد التمييز بين الألم الحاد (الحادث الذي يمكن التسو بهايته) والألم المزمن (الوضع الذي لا يمكن التسو بهايته كثيراً)، أو أنه ينتهي مع الحياة نفسها.

يقوم الطبيب السريري بتحديد أهمية هذه البود items لكل مريض والمعالجة المباشرة وفقاً لذلك. قد تكون المُسكنات، وربما لن تكون بالضرورة، حجر الأساس في المعالجة، قد يحتاج إلى الأدوية المُساعدة (اللامسكنة)، وإلى المعالجة اللادوائية (الإشعاع، الجراحة).

⁸ مجموعة من الأعراض والعلامات تتميز بأنها لا تمتلك السبب ذاته دائماً (بالوناسي: syn، مد، dramein: برقص).

⁷ الألم العصبي Neuralgia هو شعور بتورع الألم في العصب المحيطي.

MECHANISMS OF ANALGESIA آليات التمسكين

Endogenous النواقل العصبية الأفيونية الداخلية المنشأ

opioid neurotransmitters تشكل هذه النواقل في الحبل الشعاعي والدماغ جهازاً مشبكاً للألم، وهي تتفاعل بمسئلة الأذية والمدخولات inputs الأخرى (تتضمن المعالجات مثل تنبيه العصب بطريق الجلد، الوعر الإبري) وتتوسط تأثيراتها من خلال مستقبلات نوعية. بقي تفعيل المستقبلات الأفيونية من إطلاق المادة P (نائل عصبي وهرمون موضعي بكتنف انتقال الألم) وتكون النتيجة تثبيط الانتقال الألمي. لقد ميزت بعض أنماط المستقبلات ولاسيما مستقبلات: μ (mu) و κ (kappa) و δ (delta) حيث تكون للجائش ligands على التوالي: metencephalin, endomorphins و dynorphins. أي الإندومورفينات، والميتانسيفالين، أو الدينورفينات.

تتتح الأفيونيات التخليقية تسكيناً ألياً بتنبيه الأفيونيات الطبيعية في الجسم وبوجود أنماط مختلفة من المستقبلات تشرح الطرز المختلفة للأفعال. يعرض تعريف هذه المستقبلات وما دورها من أقسام الأمل في تصميم مسكنات جديدة انتقائية ذات نجاعة عالية تحل من المساوئ الموجودة في الأفيونيات.

نالكسون Naloxone. مناهض أفيوني تنافسي يرتبط مع المستقبلات الأفيونية ويحصرها ولكنه لا يمارس تأثيراً تعبيرياً. يمتلك النالكسون ألفة عالية تجاه مستقبلات μ ، ويسبب للألم (السدسي)، قد يشرح هذا التأثير بحصر إتاحة الأفيونيات الداخلية المنشأ إلى مستقبلاتها⁹. وهو لا يحرض فرط التألم hyperalgesia أو الألم العضوي لأن المسارات الأفيونية تكون هادئة حتى تتمتع بمدخول مستقبل الأذية والمدخولات الواردة الأخرى.

بالإضافة إلى هذه الآليات الأفيونية، فإن السبل اللاأفيونية التوسط non-opioid مثل السيروتونين تعدّ هامة في الألم. وقمة اقتراح بأن الآليات الأفيونية أكثر أهمية في الألم الوخيم الحاد، والآليات اللاأفيونية هامة في الألم المزمن، وقد يكون

التي تختلف عن الألم الحاد. يمكن أن تشتد المعاناة والاضطرابات العاطفية وقد تكون نتائج التدبير العلاجي العسير مطولة وخطيرة عند المرضى. غالباً ما تكون المسكنات غير كافية، وتكسب الأدوية المساعدة بالإضافة إلى المعالجة غير الدوائية أهمية زائدة. وعلى الرغم من أن الاعتماد بعد مشكلة أقل من أن يخاف منها، فإن الاستعمال المستمر للأفيونيات العالية النجاعة مثل المورفين والبيتيدين يفضل اجتنابه عموماً في الألم المزمن (ما عدا الرعاية الملطفة). ولكسا قد نحتاج ونستعمل الأفيونيات المخففة النجاعة (كودين Codeine، ديكستروبروبوكسيمين dextropropoxyphene).

ينبغي اجتناب التهذئة وأن تكون المعالجة فموية إذا أمكن ذلك، يجب أن تكون التدبير محطة لاجتناب الألم الاحترافي، قد تكون مضادات الاكتئاب مفيدة غالباً. قد يحتاج للأدوية المنومة - المهدئة مثل البنزوديازيبينات من أجل القلق ولكنها قد تحرض على الاكتئاب.

يستعمل مصطلح متلازمة الألم المزمن للألم المستند عند اختفاء المرض القابل للكشف، كما في نوبة ألم أسفل الظهر، الذي لا يستجيب بدرجة مميزة للمعالجة المعيارية بالمسكنات. وسواء أكان الأساس عصبي المنشأ، أم نفساني المنشأ، أم ثقافياً اجتماعياً فيجب عدم تدبيره بالمعالجة الدوائية المكثفة. يجب أن تسحب المسكنات الأفيونية التي تسبب الاعتماد وتستعمل الأدوية النفسانية التأثير مثل مضادات الاكتئاب أو مضادات الذهان ويجب مراعاة المعالجة غير الدوائية التي تتضمن المعالجة النفسية.

الألم العابر Transient pain يتحرض بتفعيل مستقبلات الأذية nociceptors في الجلد والأنسجة الأخرى في غياب الضرر النسيجي. يتطور الألم العابر ليجس الإنسان من الضرر الفيريائي من البيئة أو الإجهاد المفرط للأنسجة. إن الألم جزء من الحياة الطبيعية وهو ليس سبباً يدعو لطلب المساعدة الطبية. ويشكل جزءاً من إنتاج الألم العابر في التجارب الفيزيولوجية التي تتجلى بمفاهيم الألم التي تطورت.

⁹ يبدو أن النالكسون يسبب أيضاً ظاهرة بيرومات pyroaats (بمارسو المراسيم الدينية لشمسي على النار) وذلك لتسريع سلامهم فوق المعجم الحار.

لذلك علاقة باختيار الأدوية.

مُضادات الالتهاب الستيرويدية NSAIDs. عندما يصاب النسيج (من أي سبب) أو حتى مجرد تنبيهه، يزداد تخليق البروستاغلاندين في ذلك النسيج. تقلل البروستاغلاندينات فعليتين رئيسيتين: فهي وسائط النهاية وتحسّس النهايات العصبية أيضاً، تخفض عتبة الاستجابة لمسببات الميكانيكية، (المضض الالتهابي) والكيميائية، وتسمح للوسائط الالتهابية الأخرى مثل الهيستامين، والسيروتونين والبراديكنين أن تشدد من تفعيل النهايات الحسية.

يمكن ببساطة للشيء الذي يقي من تخليق البروستاغلاندينات أن يكون فعالاً في تفريغ الألم الناجم عن أي نوع من الالتهاب، وهذا هو أسلوب عمل الأسبرين Aspirine ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الأخرى. كان هذا الاكتشاف في 1971، إذ استعمل الأسبرين كثيراً في الطب منذ 1899¹⁰. تعمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بتثبيط الأكسيجيناز الحلقي cyclo-oxygenase (راجع الفصل 15). ثمة بينة على أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تفرج الألم عند وجود بعض الإصابة النسيجية مع عواقب التهابية، كما يحدث غالباً مع الألم. تفعل أيضاً على الجهاز العصبي المركزي (البروستاغلاندينات، على الرغم من اسمها، فهي تتحلل في جميع الخلايا عند الكريات الحمراء) وربما يوجد مكون مركزي للتأثير المسكن لمضادات الالتهاب الستيرويدية NSAIDs.

إن التأثير المسكن والتأثير المضاد للالتهاب متوازنان، فمثلاً يفرج الأسبرين الألم بسرعة وبجرعات لا تنقص الالتهاب، وأما بدء تأثيره المضاد للالتهاب بالجرعات الأعلى فقد يكون بطيئاً. يعد الباراسيتامول مسكناً فعالاً في الألم الخفيف بينما يكون تأثيره المضاد للالتهاب قليلاً في التهاب المفاصل على

الرغم من تأثيره البارز في التورم ما بعد القلع السنسي. تظهر مُضادات الالتهاب الستيرويدية الأخرى مزيجاً من الفروق في فعالها ضد الألم والالتهاب (راجع الفصل 15).

الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids تخفّف جميع أنواع الالتهاب بالوقاية من تخليق البروستاغلاندين (فُسفوليباز A الذي يطلق حمض الأراكيدونيك، ينشط مثل هذا التخليق بالليبوكورتين 1- (lipocortin-1) الذي ينتج استجابة للقشرانيات السكرية). قد يكون الاستعمال القصير الأمد ذا قيمة، بينما يعنري الاستعمال المديد العديد من المشكلات (راجع الفصل 34). يجب بوجه عام سحب الكورتيكوستيرويد بعد أسبوع واحد إذا لم تكن هناك منفعة.

عتبة الألم منخفضة The pain threshold تكون في القلق، أو الخوف، أو الاكتئاب، أو الغضب، أو الحزن، أو التعب، أو الأرق. وترتفع عتبة الألم بتفريغ ذلك (بالتدبير الدوائية أو غير الدوائية) وبسبب تفريغ الألم الناجم عن تدبير تلك المشكلات، ولما كان الانفعال عاملاً هاماً في الألم فليس من المدهش أن تخفف أقراص الغُفل placebo tablets أو حقن الغفل الألم ولكن من مساوئها أنها تفقد تأثيرها بسرعة بسبب التكرار

توضح أهمية معنى الألم للضحية بإصابات الحروب والحياة المدنية.

الجندي المروح الذي كان تحت نيران القذيفة لأسابيع، يعدّ حربه شيئاً جيداً (مهر ينسب له نهاية الحرب) وترابط مع ألم أقل بالمقارنة مع المدنيين الذين يعتقدون بأن احتياجهم للمراحة هو كارثة¹¹.

لقد وجدت رعية أقل للمسكنات بين ضحايا إصابات المعركة مقارنة مع إصابات المدنيين على العكس من ذلك فقد وجد أن المورفين morphine غير فعال نسبياً في الألم التحريضي عند الإنسان، ربما لأن لمورفين يعم بشكل أفضل ضد الألم ولأن لفعله المصاد للألم أهمية انفعالية للمريض.

مُسكنات جديدة New analgesics لقد طوّرت بنجاح باختبارها على الحيوانات، ربما لأن الاستجابة الانفعالية للألم

¹⁰ يرمع دعاة الطب المسم complementary (البدلي) بأن الطب العلمي لا اعتيادي من يعرف بأي علاج، في الطب المسم مثلاً، ما لم تُعرف طريقة تأثيره. وهذا ليس حقيقياً أن يكون طرر الفعل غير معروف، لأن الملاحظة التجريبية الموثقة مثل البيئة العلمية تكون دائماً مقبولة.

الألم الخفيف *Mild pain*

- المُسكِّنات اللاخندرة أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، مثل الباراسيتامول، إيبوبروفين، ديكلوفيناك¹³. (فصل 15). عندما تفشل هذه الأدوية المستعملة بمجال الجرعة الكاملة، تستعمل الأدوية التالية من أجل:

الألم المعتدل *Moderate pain*

- المُسكِّنات المخدرة (الأفيونية)، الأفيونيات ذات النجاعة المنخفضة مثل الكوديين، الديهيدروكودين، البروبوكسيفين، النثاروسين.
- المعالجة المشتركة (توليفة) من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مع الأفيونيات ذات النجاعة المنخفضة، إما بالمستحضر ثلث الجرعة الملائم للألم الحاد، أو المعالجة المفصلة لإيجاد الجرعة المثلى لكل منهما، وهو الأفضل من أجل الألم المزمن على الرغم من أنه أقل ملاءمة. عندما تفشل هذه الأدوية، تستعمل الأدوية التالية من أجل:

الألم الوحيم *Severe Pain*

- الأفيونيات العالية النجاعة مثل المورفين، والديامورفين، والبنتيدين، والتوبرينورفين buprenorphine. إضافة إلى مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تكون مفيدة إذا كان هناك إصابة نسيجية إضافية مثل النقرس gout، والنقائل العظمية.
- عندما تفشل هذه الأدوية، تستعمل الأدوية التالية من أجل:

الألم الحاد الساحق *Overwhelming acute pain*

- الأفيونيات العالية النجاعة مع مهدئ/مزيل للقلق (ديازيبام) أو الفينوثيازينات المهدئة مثل الكلوروبرومازين والليفوميرومارين (ميثوتريميكرازين) (الذي يمتلك أيضاً تأثيراً

¹³ لم يصف الباراسيتامول في بعض الأحيان كمضاد التهاب لاستيرويدى وذلك لأن طرازه المضاد للالتهاب يختلف كثيراً عن معظم مضادات الالتهاب الالاستيرويدية، أى، أنه مركب وليس محيطي، كما لوحظ أن نجاعته المضادة للالتهاب ضعيفة في التهاب المفاصل الروماتيزمي.

التحريبي عند الحيوانات تكون قريبة من استجابة الإنسان للمرض أو الإصابة العارضة لا تحدث الاستجابة الانفعالية عموماً عند الشخص المتطوع volunteered الذي يخضع للتجارب المحترية التي يمكن أن تتوقف بأي زمن، وقد أُعتبر بالواقع بأن الغُفل يفرّج في 3% من هذه الحالات.

التقييم السريري للمُسكِّنات

Clinical evaluation of analgesics

غالباً ما تجرى التجارب العلاجية في الألم الحاد على المرضى الذين يخضعون للحراحة البطنية أو لقطع الرحى السية الثالثة، وفي الألم المزمن على الحالات الروماتيزمية المزمنة. إن المرضى فقط هم الذين يستطيعون قول ما يشعرون، وأفضل ما يقاس به الألم هو استبيان questionnaire أو سُلم مضاهي إبصاري visual analogue scale، وهو عبارة عن خط 10 سنتي متر، تمثل إحدى نهايته الألم السيئ الذي يمكن أن يكون (الذي يحدده المرضى بالألم) والنهاية الأخرى بدون ألم، يسم المريض الخط بالنقطة التي تمثل شعوره بالألم بين هذين الطرفين، ويمكن كثيراً إعادة إنتاج هذه الطرق، ولما كان ما يمكن قياسه هو ما يشعر به المرضى فإن التجربة يجب أن تكون مزدوجة التعمية.

يجب أن يكون المراقبون observers الذين يسألون المرضى عن تفريغ آلامهم (شدتها ومدتها) وعن التأثيرات الضائرة ثابتين ومُدرين. إذا سألت امرأة فتية حسناء فإن نسبة عالية من المرضى (من كلا الجنسين) يقبلون لتفريغ الألم مقارنة بالسؤال نفسه لو وضع من قبل الرجل.

اختيار المُسكِّنات *Choice of analgesics*

مرتبة بنجاعتها السريرية¹²

RANKED BY CLINICAL EFFICACY

(راجع أيضاً ترتيب الأفيونيات في الفصل 19).

¹² Based on Twycross R G 1978 In. Saunders Cicely M (ed) The management of terminal disease Arnold, London

عن هذا المؤلف ساهم كثيراً في هذا الفصل.

مسكناً.

لاحظ: قد تفيد الأدوية المساعدة (راجع أعلاه) في كل درجات الألم.

مُوالفة المُسكنات COMBINING ANALGESIS

يعدُّ الاستعمال المتواقت لاثنتين من المُسكنات من طرازين مختلفين في الفعل رشيداً، وقد يعدُّ استعمال دوائين من الصنف نفسه/أوآلية الفعل نفسها غير نافع، وقد لا يفع ما لم يكن هناك فرق في التوكيد، فمثلاً فعل تسكينسي وفعل مضاد للالتهاب (باراسيتامول مع الأسبرين). أو فرق في مدة الفعل؛ إن المريض الذي يتناول أحد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs المديدة التأثير مثل الباروكسين naproxen (يستعمل مرة أو مرتين يومياً)، يتففع بإضافة دواء أقصر مدة في السُررة الحادة acute exacerbation مثل إيبوبروفين، والباراسيتامول.

يمكن أن تنقص الأفيونيات المنخفضة النجاعة فعالية الأفيونيات العالية النجاعة بالمنافسة الناجمة مع الأخيرة على مسوى المستقبلات. يستطيع أيضاً الناهض الجزئي (ناهض/ مناهض) من الأفيونيات مثل البنتاروسين مناهضة فعل الأفيونيات الأخرى مثل الهيروين Heroin، وقد يحرض متلازمة الامتناع عند الأشخاص المعتمدين على المُخدّرات.

التوليفات (المركبة) ثابتة النسبة

FIXED-RATIO (COMPOUND) COMBINATIONS

يقوم العدد الكبير من هذه التوليفات بصفة خاصة بمحو فجوة النجاعة بين الباراسيتامول والمورفين. يجب أن يدرس الأطباء صيغة هذه المستحضرات قبل استعمالها. لقد تبين أن الكافيين يعزز التأثير المُسكن للأسبرين والباراسيتامول ويعجل من بدء التأثير ولكن يحتاج إلى 30 ميلي غرام، وربما إلى 60 ميلي غرام (وسطياً كوب من القهوة حوالي 80 ميلي غرام وكوب من الشاي حوالي 30 ميلي غرام).

تقدم الأقراص التي تحتوي الباراسيتامول (325 ميلي غرام) مع البروبوكسيفين (32.5 ميلي غرام) (Co-proxamol، Distalgesic)، بمقدار 1 - 2 قرص جرعة فعالة لكلا الدوائين.

وكان لها شعبية بارزة بين الوصّافين والمرضى. قد تتأثر شعبيتها بتأثير شحمي euphoriant خفيف، إذ قد تسبب الاعتماد. أما الاهتمام الرئيسي فهو أن الموت من الجرعة المفرطة (المتعمدة) قد يحدث خلال الساعة الأولى، نتيجة الامتنصاص السريع للبروبوكسيفين، ويبدو أن مشاركته مع الكحول خطر. وليس هناك محاولة لترتيب (rank) العديد من المستحضرات بسبب نقص المعطيات المقارنة.

المتلازمة الألمية ومعالجتها

Pain syndromes and their treatment

ينشأ الألم عموماً (الحاد أو المزمن) من النسيّ الجسدية somatic structures (الجلد، العضلات، العظام، المفاصل) ويستجيب لمضادات الالتهاب الالاستيرويدية NSAIDs. إن الألم الحاد الذي ينشأ من الأحشاء سيئ التوضع وغير سار ويتشارك مع الغثيان، ومن الأفضل أن يُعالج بالمورفين ولكن ذلك يُحرض الاعتماد بالاستعمال المطول. هذا التمييز ليس مطلقاً بالطبع ويحتاج إلى الأفيونيات العالية النجاعة من أجل الألم الجسدي الوخيم مثل العظم المكسور. قد يستجيب الألم الخفيف من أي مصدر إلى مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs ويجب دائماً تجريب هذه الأدوية.

تشنج العضلات الملساء الحشوية

SPASM OF VISCERAL SMOOTH

عندما ينجم الألم عن تشنج العضلات للمساء الحشوية مثل الغص الكلوي، أو المراري ويكون لا بد من جرعة كبيرة من المورفين، أو اليتيدين أو البوبرينورفين، فقد تسبب هذه الأدوية ذاتها تشنج العضلات الملساء الحشوية وبذلك قد تملك فعلاً متواثقاً مما يسبب ازدياد الألم. يعدُّ الفينازوسين والبوبرينورفين أقل مسؤولية في إحداث التشنج. قد يعطى في وقت واحد دواءً مضاداً للمسكارين مثل الأتروبيين أو الهيوسين مناهضة هذا التأثير.

تُكتف البروستاغلائينات في ضبط العضلات الملساء ويمكن معالجة المُغص بمُضادات الالتهاب الالاستيرويدية مثل الديكلوفيناك، أوالاندوميتاسين (عضلياً، أو بحاميل، أو فمويّاً).

تشنج العضلات المخططة

SPASM OF STRIATED MUSCLE

غالباً ما يكون تشنج العضلات المخططة سبباً للألم الذي يشمل الصداع الزمن التوترى. توجه المعالجة نحو إنقاص التشنج بطرق مختلفة تتضمن المعالجة النفسية؛ التهذئة واستعمال مرخيات العضلات المركزية الفعل بالإضافة إلى المُسكِّنات اللاحقة مثل الباكلوفين baclofen، والديازيبام؛ تنفّات السجاعة السريرية (راجع المرخيات العضلية الأخرى في الفصل 18). يكون أحياناً الإرشاح infiltration الموضعي باللفنوكاين lignocaine (ليدوكاين) ملائماً. قد يستعمل التيزانيدين tizanidine الناهض لمستقبلات α_2 الأدرينية لتفريغ الشَّجَاج spasticity العضلي في التصلب المتعدد، وإصابة الحبل الشَّعَاعي أو مرض الحبل الشَّعَاعي.

الآلام العصبية (ألم الاعتلال العصبي)

NEURALGIAS (NEUROPATHIC PAIN)

تتضمن الألم العصبي التالي للهربس، وألم الطرف الشَّيْخِي، واعتلال الأعصاب المحيطي الناجم عن أسباب مختلفة، والألم المركزي كالذي يتبع السكتة، واعتلال الأعصاب الانضغاطي، والمتلازمة الألمية الناحية المعقدة (تشمل الحراق Causalgia، عندما يوجد صرر عصبي، والخنثى الودي الانعكاسي، حيث يوجد نسيج ولكن بدون إصابة عصبية)؛ يتجلى ذلك كمشكلة عظيمة التحدي.

غالباً ما تستعمل الأدوية المضادة للاكتئاب الثلاثية الحلقات و/أو مُصَادات الصرع الشائعة في تدبيرها العلاجي، تقوم المسكنات بدور جزئي.

• الأميتريبتيلين كثيراً ما يستعمل، يبدأ 10 ميلي غرام في المساء ويزاد إلى 75 ميلي غرام. يعدُّ النورترينيلين أفضل تحملاً عند بعض المرضى. يكون فعله العام تثبيط استرداد النورأدرينالين (نورأبينفرين) من النهايات العصبية وينفع في ألم الاعتلال العصبي الذي قد يتبع تعزيز السبيل المثبطة للألم النورأدريني في الحبل الشَّعَاعي.

• الغابابنتين Gabapentin كثيراً ما يستعمل كنوء مضاد للصرع في هذا الموضع، والفينيتوين (الذي يرفع عتبة الخلايا

العصبية تجاه التنبه الكهربائي) ويستعمل فالبروات الصوديوم في الآلام العصبية المقاومة.

• تنبيه العصب الكهربائي بطريق الجلد (Transcutaneous electrical nerve stimulation: TENS) يساعد عند بعض المعانين؛ ربما يتضمن فعله تعزيز إطلاق الإندورفين. يستعمل الكيتامين ketamine (راجع صفحة 27) أو الليدوكاين (لفنوكاين) (تسرياً وردياً) في ظروف خاصة. وقد يُخرج الألم الناجم عن الانضغاط العصبي بالمحقن الموضعي للكورتيكوستيرويد.

• عند فشل هذه التدابير، لا بد من الأفيونيات، ويفضل الميتادون، أو البروبوكسيفين، أو الترامادول، وجميعها تمتلك فعالية مناهضة مُسْتَقْبَلَة NMDA بالإضافة لألمها ناهضة لمستقبلات μ الأفيونية.

ألم العصب ثلاثي التوائم Trigeminal neuralgia يختلف عن اعتلال الأعصاب المحيطية بتدبيره العلاجي. لقد اكتشفت فعالية الكريامازين (راجع الفصل 20)، المضاد للصرع عرضاً، وذلك من خلال إنقاص الاستثارية في النواة الثلاثية التوائم. يجب أن تكون الجرعة الأولية منخفضة، ويجب أن يتعلم الأفراد عموماً بسرعة تبديل الجرعة بأنفسهم خلال الهدأة والسُّورَات (200-1600 ميلي غرام/يوم). ولا يستعمل للتوقية. قد نحصل على بعض المنفعة في الحالات المقاومة باستعمال الأوكسكربازين oxcarbazepine، الغابابنتين gabapentin واللاموتريجين lamotrigine.

ألم العصب التالي للهربس Postherpetic neuralgia يلطف الألم الحاد في الحلاّ النطاقي (هربس نطاقي shingles) بمُصَادات الالتهاب الستيرويدية والأفيونيات postherpetic neuralgia (بالإضافة إلى الأسيكلوفير Aciclovir فمويًا، ويبدأ به خلال 48 ساعة من الطفح). ولو كان وقوع الألم العصبي التالي للهربس يتناقص على نحو معول عليه بالمعالجة المبكرة بدواء مضاد للفيروسات فإن ذلك يجب أن يرهن عليه. يعدُّ الأميتريبتيلين الخيار الأول الملائم، وعند فشله قد يستعمل الغابابنتين gabapentin. قد يطبق موضعياً Capsaicin spp المشتق من الفليفلة (الفلفل والعلمل الحار)،

كمهيج، على الرغم من أن شدة الإحساس الحارق الأولي قد يحد استعماله. وأما المُسَكِّنات الاعتيادية غير فعّالة.

HEADACHE الصداع

قد ينجم الصداع الذي يبدأ داخل القحف عن جرّ traction أو تمدد الشرايين الناشئة من دائرة ويليس willis، أو نتيجة الجرّ على الأم الجافية. بينما قد يكون الصداع الذي يبدأ خارج القحف ناتجاً عن تشنج العضلات المحططة الموضعية¹⁴، لقد استُعرف حديثاً الوصف التشريحي يرب العضلات خارج القحف والأم الجافية الرقبية الذي قد يساعد بشرح مشأ الصداع الرقبى. تتوجه المعالجة بالأدوية نحو تفريغ تشنج العضلات المنتجة لتضيق الأوعية أو بساطة إعطاء المُسَكِّنات، والبدء بمساق من المُسَكِّنات اللاخدرية مثل الباراسيتامول، والإيبوبروفين

MIGRAINE الشقيقة

يبدو أن نوبة الشقيقة الحادة تبدأ في العصبونات السيروتونية المفعول (5-HT) والنورأدرينية في الدماغ. تصيب أحاديّات الأمين هذه الحملة الوعائية الدماغية وخارج الدماغية وتسبب أيضاً إطلاق مواد أخرى فعّالة في الأوعية مثل اهيستامين والبروستاغلاندينات والبيبتيدات العصبية المكتنفة في الألم، فمثلاً ثمة التهاب العصبى المنشأ بأدوية مضادة للشقيقة.

وقد ينجم الاضطراب الإبصاري أو الحسى لأورة aura الشقيقة من القشرة القذالية أو الحسية؛ ينجم الصداع نابض throbbing عن توسع الشرايين الحساسة للألم خارج الدماغ، التي تتضمن شرايين القروية.

يعدّ استعراف العوامل المثيرة (عوامل الزناد) واحتناها هاماً، والتي تتضمن الكرب (الإجهاد، الإثارة، القلق، التعب، العضب)، والطعام الذي يحتوي الأمينات الفعّالة في الأوعية (الشوكولاته، الجبن)، والأرجية الغذائية، والضوء

الساطع، والضوضاء، والصوت المرتفع، والتبدلات الهرمونية أيضاً (الحيض وموانع الحمل الفموية) ونقص سكر الدم. قد تبدئ هذه المؤرّنات precipitants إطلاق مواد فعّالة في الأوعية المحزنة في النهايات العصبية والصفحات الدموية. لا تملك النوب المتعددة زناداً واضحاً.

المعالجة treatment. الأسلوب المنطقي¹⁵ هو الأسلوب ذو الخطوات في المعالجة.

• يجب معالجة نوب الشقيقة الحادة مبكراً، بمستحضر مسكن قابل للتبعثر dispersible (ذواب) حيث يمكن أن يمتص قبل حدوث القيء ومرافقه للركودة المعدية والامتصاص التائه erratic للدواء. يعدّ الأسبرين Aspirin (600 ميلي غرام) فعّالاً وقد يصيف فعله المضاد للصفحات ميزة له، والبديل هو الباراسيتامول، والإيبوبروفين والنابروكسين. إن الميتوكلوبراميد أو الدومبيريدون ناهضات للدوبامين معيدة كمضادة للقيء حيث تحسن الإفراغ المعدي وتعزز امتصاص المُسَكِّن. لا تعدّ الأفيونيات مثل الكوديين، والديهيدروكوديين والبروكسيغين ملائمة في الشقيقة.

• إذا كان طريق الفم غير ناجح، فالبدل المعقول هو تحاميل الديكوفيناك 100 ميلي غرام من أجل الألم والدومبيريدون 30 ميلي غرام من أجل القيء. مع ذلك فإن الإسهال المرافق للشقيقة قد يقص من نجاعة هذه الأدوية. يكون الاستعمال الساجع للمُسَكِّن ومضاد القيء كافياً لمعظم النوب الحادة.

• يجب معالجة نوب الشقيقة الوخيمة بالتريتان triptan مثل sumatriptan. وعلى عكس المعالجات الأعراضية بفضل استعمال triptan خلال طور الصداع من النوبة الحادة. قد يعود الصداع خلال 6 - 36 ساعة عند حوالي ثلث المرضى، ولا بدّ من جرعة ثانية

• يفيد الأروغوتامين Ergotamine 1 - 2 ميلي غرام (تحاميل) إذا هشتت الملاحظات الأخرى، ولكن ليس قبل 12 ساعة من الجرعة الأخيرة من التريتان triptan، ويجب كذلك عدم إعطاء التريتان triptan إلا بعد مرور 24 ساعة من إيقاف

¹⁵ الرابطة البريطانية لدراسة الصداع 2001، موقع الويب <http://www.bash.org.uk>

¹⁴ كما في الصداع انترنري، أو الصداع الجبهي الناتج عن إجهاد العين Eyestrain

الأرغوتامين هو ناهض جزئي لمستقبلات ألفا الأدرينية (مضيق للأوعية) وناهض جزئي أيضاً لمستقبلات السيروتونين. يجب أن يستعمل بحرص شديد.

يضيق الأرغوتامين جميع الشرايين المحيطية (يتقوى هذا التأثير لمشاركته مع إحصار المستقبلات β الأدرينية)، وليس فقط المصابة بعملية الشقيقة، يدوم تأثيرها على الشرايين لمدة 24 ساعة بسبب ارتباطها السحي وتؤدي الجرعات المتكررة إلى تأثيرات تراكمية تدوم أطول من نوب الشقيقة.

يتمتع جزئياً من السيليل المعدي المعوي، وقد يفضل الإعطاء المستقيمي في النوب الحادة من الشقيقة. يستقلب الأرغوتامين بوضوح في الكبد (عمره النصفى ساعات).

قد قرص crushed الأقراص، 1 ميلي غرام، قبل بلعها مع الماء. يجب أخذ 1 - 2 قرص في البداية ويجب ألا تؤخذ أكثر من 4 أقراص خلال 24 ساعة، يجب عدم تكرار هذه المتوالية sequence لأكثر من 4 أيام، ويجب عدم أخذ أكثر من 8 أقراص في الأسبوع. يفضل الآن التحاميل، 2 ميلي غرام، كجزء من المعالجة المثبتة stepped therapy، وهي تخضع لتقييدات الجرعة العظمى نفسها. يعزز الكافيين caffeine سرعة الامتصاص وذروة التركيز للأرغوتامين (وغالبا ما يشترك معه، مع أنه قد يمنع النوم).

يُعد مذل Paraesthesiae اليدين والقدمين تحذيراً من نقص التروية المحيطية. قد تسبب الجرعة المفرطة عنفرينة محيطية، نتيجة أفعال الأرغوتامين المعقدة على المستقبلات، وأفضل ما يناهض فعله المضيق للأوعية بإعطاء موسع للأوعية لا انتقائي مثل ثلاثي نترات الغليسيريل، أو النيفيديين، أو نيتروبروسيد الصوديوم (بدلاً من مُحصر المُستقبَلات α ألفا الأدرينية). يتعرض المصابون بمرض وعائي تاجي أو محيطي للاختطار بصفة خاصة.

الأرغوتامين هو معجل قوي للولادة ويكون خطيراً في الحمل. قد يورث الذئبة الصدرية، من خلال زيادته لطليعة التحميل والحمولة التلوية القلبية (تضيق شرياني ووريدي) بدلاً من تضيق الشرايين التاجية.

السوماتريبتان Sumatriptan

ينبه السوماتريبتان (imigran) انتقائياً المُستقبَلات 5-هيدروكسي تريبتامين 1- (النسي تدعى مُستقبَلات 5-HT_{1B/1D}) والتي وجدت في الأوعية الدموية القحفية والتي تسبب تضيق هذه الأوعية. يختص السوماتريبتان بسرعة بعد إعطائه فموياً ويخضع للاستقلاب قل المجموعي الواسع Presystemic metabolism (84%)، ويكون توافره البيولوجي بطريق تحت الجلد حوالي 96%. وعمره النصفى ساعتان.

يعطى بجرعة فموية 50 - 100 ميلي غرام، ولا تزيد الجرعة الإجمالية عن 300 ميلي غرام خلال 24 ساعة. يمكن اجتناب طريق الفم بإعطاء السوماتريبتان 20 ميلي غرام داخل الأنف intranasally، وتكرر مرة أخرى بعد مضي ساعتين على الأقل، ولكن ليس أكثر من 40 ميلي غرام في خلال 24 ساعة. أما عندما تكون الاستجابة السريعة مطلوبة، فيعطى السوماتريبتان 6 ميلي غرام تحت الجلد، ويجب إعادة الجرعة مرة أخرى في حال الضرورة بعد ساعة واحدة ولكن يجب أن لا يزيد الإجمالي عن 12 ميلي غرام في 24 ساعة.

إن السوماتريبتان جيد التحمل عموماً. قد يترابط الاستعمال الفموي مع توعك، وتعب، ودوخة، ودوار وتهدئة. قد يتبع القيء والغثيان الإعطاء الفموي والحقن تحت الجلد. تتضمن التأثيرات الضائرة الأكثر أهمية الشعور بضغط صدري، والضيق والألم عند حوالي 5% من الحالات، وقد يترافق ذلك باضطراب نظم القلب الناجم عن تشنج الشريان التاجي. يجب عدم إعطاء السوماتريبتان للمصابين بمرض القلب الإقفاري، أو الذئبة اللانستقرة أو سابق احتشاء عضل القلب، راجع ما سبق للاستعمال المتعلق بالأرغوتامين.

أما zolmitriptan و rizatriptan، naratriptan، almotriptan فهي أدوية شبيهة¹⁶.

¹⁶ Ferrari M D et al 2001 Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment a meta-analysis of 53 trials. Lancet 358: 1668-1675.

يجب عدم استعمال الأرجوتامين مطلقاً للوقاية من الشقيقة

الوقاية الدوائية من الشقيقة

Drug prophylaxis of migraine

يجب مراعاة الوقاية بعد تصحيح أسلوب الحياة، عند وجود نوبتين أو أكثر في الشهر. قد تأخر المفعلة حتى عدة أسابيع. تتضمن الخيارات (التي قد تساعد حتى 60% من المرضى) ما يلي:

- **إحصار مستقبل بيتا الأدرينية** بالبروبرانولول (dl) propranolol، (المصاوغ الأيمن، الذي يقصه فعل إحصار بيتا ومع ذلك يمتلك تأثيراً مثبتاً للغشاء، وبقي من الشقيقة أيضاً)، كما يفعل باقي المناهضات النقية (أتينول والميتوبرولول) ولكن ليس المناهضات (الناهضات) الجزئية، راجع الفصل 23. يبدو أن إحصار المستقبل بيتا الأدرينية ليس الفعل العلاجي الرئيسي. لاحظ أنه إذا ما أعطي الأرجوتامين (من أجل النوبة الحادة) للمريض الذي يستعمل البروبرانولول للوقاية فسيحصل اختطار إصابي لتضيق الأوعية (يتوسط إحصار المستقبل بيتا توسعاً بإضافة تضيق المستقبل ألفا).

- قد تقدّم محصرات دخول الكالسيوم مثل الفيراباميل، والفلواريدين flunarizine منقعة.

- **محصر البيروتيفين** pizotifen والسيروهيبتادين cyproheptadine مُستقبلات (5-HT) السيروتونية بالإضافة لامتلاكهما بعض الفعل المضاد لهيستامين H₁، وقد تكون فعّالة.

- **مُصادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات**، مثل الأميتريبتلين amitriptyline بجرعة مخفضة، يبدأ بحوالي 10/ملي غرام عند الليل ويزداد إلى 50 - 75 ملي غرام.

- **محصر الميثسرجيد** Methysergide (مشتق من الأروغوت) مُستقبلات السيروتونين ولكنه يمتلك تأثيراً وخيماً ضائراً، ويسبب تليفاً التهابياً خلف الصفاق (مسبباً انسداداً في الرحم)، وتحت الشغاف وتليفاً تأمورياً وجنبيّاً. تعدّ الإجازات الدوائية مثل الاعتناع من الدواء كل شهر أو

شهرياً أو كل 6 أشهر وقاية حكيمة من هذا الاختطار، لا يعث الميثسرجيد الدواء المختار الأول مع أن استعماله قد يُبرر عند المريض الذي يعاني من نوب وخيمة متوالية.

الصداع العنقودي Cluster headache قد يُعالج بناهض لمستقبل 5HT، مثل السوماتريتان كما في الشقيقة. إذ عميل هجمات الصداع لتكون محددة المدة في بضعة أسابيع مثلاً، وقد تكون مسافات courses قصيرة من الميثسرجيد methysergide مبررة في الحالات المعندة.

الشقيقة السابقة للحيض Premenstrual migraine قد تستجيب الشقيقة لحمض الميفيناميك mefenamic أو لندر البول. ويستحق الأمر بعد ستة أشهر محاولة سحب بطيئة لأدوية الوقاية.

صداع ارتفاع الضغط داخل القحف Headache of raised intracranial pressure (الوذمة الدماغية) يستجيب للديكساميثازون (10 ميلي غرام وريدي، 4 ميلي غرام كل 6 ساعات، 2 - 10 أيام) إذ ينقص الضغط، وكذلك يستجيب للمُسكنات اللاخدرة (راجع الرعاية المنظفة).

المتلازمات الألمية الأخرى

OTHER PAIN SYNDROMES

- يستجيب الالتهاب لمُصادات الالتهاب الالستيريدي ولكن قد يحتاج للدعم support من الأفيونيات المنخفضة النجاعة.
- **التهاب المفصل:** راجع الفصل 15.

- **الرضح Trauma** الصغير، مثل بعض الإصابات الرياضية، تعالج عموماً بالتبريد الموضعي للحلدة (بخاخ كلوروفلوروميثان Chlorofluoromethanes)، أو المهيجات التي تباع دون وصفة أو مُصادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مثل الديكلوفيناك، مجموعياً أو موضعياً.

- **مادة** ما يحتاج الرضح الوخيم الذي يتضمن الألم بعد الجراحة (الفصل 18) إلى المُسكنات المحدرة.

- **يجب معالجة** القصور الوعائي المحيطي بالمُسكنات اللاخدرة التي قد تتطلب فعلياً الأفيونات المنخفضة النجاعة، ولكن قد لا تزود بمنفعة متساوية.

الأعراض المقبولة للمريض؛ ينخفض الطلب على الممرضات ولا سيما عندما تكون الغاية هي السماح للمريض أن يموت مرتاحاً في منزله.

قد يستعمل الاستنشاق عن طريق الصمام من أكسيد النيتروز nitrous oxide والأكسجين، كما في طب التوليد، قد يستعمل مؤقتاً في الأوضاع الأخرى مثل الحصى البولي، وألم العصب الثلاثي التوائم، وفي أثناء المعالجة الفيزيائية التالية لجراحة الصدر وفي سيارات الإسعاف.

الأدوية المستعملة في الرعاية الملطفة

Drugs in palliative care

مكافحة الأعراض Symptom control

الحقيقة العامة هي أننا سنموت جميعاً، والفرق بين الأفراد هو بطول الزمن المتبقي وجودته¹⁷. تعني العلة الانتهازية بأن المدة (عموماً أسابيع) التي يكون فيها العلاج فعال للمريض لم يعد ملائماً، والتأكيد أن تكون الرعاية ملطفة، وذلك مثلاً بتقليل أقصى جودة للحياة خلال هذه الأسابيع النهائية. ويعني ذلك بأن التحكم بالأعراض له الأولوية لأنه:

لا يستطيع أحد المساعدة بدرجة كافية يجعل الإنسان يقل بموته الوشيك، إذا بقي في ألمه الوحيم. لا يستطيع أحد إعطاء الشجع الروحي لامرأة تتقيأ، أو مساعدة زوجة وأطفال بقولون وداعاً للأب المحنّ بشدة ولا يستطيع الاستجابة¹⁸.

عندما يقلص نطاق الحياة، فإن جودة ما تبقى منها يصبح ثميناً جداً. ويجب عدم السماح للأعراض بأن تخربه. كثيراً ما يكافح الأدوية الأعراض. يُقدّم هنا حالة إيضاحية ناجحة من الرعاية الملطفة:

رجل مُسن محترم مصاب بسرطانة مريء سادة وقد كان

• يتطلب الداء الخبيث مجالاً كاملاً من المُسكنات والأدوية المساعدة والإجراءات (راجع الرعاية الملطفة).

• يتطلب الألم العظمي، الذي يتضمن النقاثل السرطانية إعطاء مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs فقط أو مع الأفيونيات.

ثنائي الفسومات Bisphosphonates مثل باميدرونات الصوديوم sodium pamidronate، كلودرونات الصوديوم Sodium clodronate، تفرج ألم النقاثل الحالة للعظم لسرطان الثدي وورم النقي المتعدد.

• يمكن أن يُفرّج الانضغاط العصبي بالكورتيكوستيرويد موضعياً (بريديزولون) أو بإحصار العصب (تخدير موضعي)، يمكن تخريب العصب بالكحول والفيبول.

• عُسرات الطمث، راجع الفصل 37.

• قد ينفع حمض غامونيك gamolenic في ألم الثدي mastalgia (في ريت زهرة الربيع المسائية)، والدانازول danazol، والبروموكريبتين Bromocriptine، أو من مشاركة حبوب منع الحمل.

يجب تجنب البيتينيد pethidine في نوب فقر الدم المنجلي بسبب إمكانية تراكم مُستقلّبة السوربيتدين، بنقص الهيدروكسي يوريا التواتر (راجع الفصل 29).

التسكين المُراقب من المريض

PATIENT-CONTROLLED ANALGESIA

إن الانجذاب الذي يُمكن المريض من تدبير مُسكناته الخاصة بهم بدلاً من أن يكون معتمدين على الآخرين يعدّ أمراً واضحاً. يسهّل في الألم الخفيف والمعتدل التزود بأفراص لهذه الغاية، ولكنه يلزم في الآلام الوخيمة المزمنة والآلام الحادة الناكسة مثل العلة الانتهازية وبعد الجراحة والتوليد، طرق أخرى لتحقيق التفريغ السريع عند الحاجة لهذه الأقراص. يتراوح مجال نُظُم إيتاء delivery الدواء من الجهاز devices الاستشاقية إلى مضخات مُراقَبة من المريض للحقن في الطرق الوريدية، والعضلية، وتحت الجلد وفوق الجافية.

على الرغم من المشكلات الواضحة مثل تدريب المريض، والإشراف، والوقاية من الجرعة المفرطة، فقد تصل إلى

¹⁷ Mack R M 1984 Lessons from living with cancer New England Journal of Medicine 311: 1640 قراءة مفصلة (مُحبدة).

الرجع الشمسي لمراح أسبب . رطاد رة مع نقائل

¹⁸ الدكتور ماري Mary Baines، مأوى القديس كريستور، لندن.

الألم Pain

يجب أن يقيم سبب الألم أولاً. بعد مُصادات الاكتئاب الثلاثة الحلقات ملائمة للألم الاعتلائي العصبي الناجم عن الامتداد الورمي للأعصاب المحيطية. يستعمل الكورتيكوستيرويد من أجل الانفخاخ العصبي (nerve entrapment) والأفيونيات من أجل تمدد الكبد مع الداء الثقلي، ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs من أجل التقلبات الثانوية العظمية.

يجب أن تعطى المُسكنات بانتظام، وتعُدّل حسب احتياجات المريض لوقاية من الألم وليس فقط لكبت الألم. يتطلب كبت الألم جرعات أكبر، ولا سيما عندما يحدث الألم قلقاً وخوفاً. وعندما يكون من المؤكد بأن الألم سوف يعود، فإنه يكون من القسوة callous السماح له بذلك بوجود وسائل الوقاية.

يجب أن تكون جرعة المُسكنات متاحة للمريض، ولا سيما أثناء الليل، عندما تنجم المعاناة غير الضرورية عن التردد في الاتصال بالمرضة أو إزعاج القريب. أما في العلة الانتهازية، فيتوقف السؤال فيما لو أن المريض سوف يعتمد أو لا يعتمد على الأفيونيات على أهمية المحاذير الأصلية مقابل الاعتماد. - إذ لا يحتاج بصراحة إلى تطبيق جرعات منخفضة صارمة.

يمكن مكافحة الألم الوخيم دون الاعتراض بالتهدة في الرعاية الملطفة بوساطة المورفين مع الأدوية المُساعدة (تعطى فموياً) حتى عند حوالي 80% من المرضى. يحتفظ بالاستعمال الفموي عند المرضى غير المعتمدين بالإصابة لانقاص تواتر الحقن المرعج.

يمكن تحصيل التفريغ الكامل فقط بالاتباع لتفاصيل. لذلك تقدم وصفاً لاستعمال المورفين في هذه الباحة الهامة جداً من الرعاية.

المورفين الفموي لمكافحة الألم في الرعاية الملطفة

ORAL MORPHINE FOR PAIN IN PALLIATIVE CARE

لا تسمح المعالجة العموية حدوث الاعتماد ويمكن أن تقدم في المنزل حيث يفضل معظم المرضى أن يموتوا.

سبباً متحمساً. وبقي في مسرله من دون ألم، وحضر لمرى معرض الحدائق يوم السبت، وعمل في حديقته يوم الأحد وتوفي يوم الاثنين¹⁹.

كان يعالج بالهيروين heroin باستمرار (ديامورفين) تسرياً تحت الجلد. وفي حين تقدم التجربة المعاشة ذات الشواهد أساساً رئيسياً للمعالجة المتقدمة، فإنها تخبرنا عما حدث عموماً، ومع ذلك تعدّ الحكاية السريرية قيمة، فهي تخبرنا ماذا حدث، وتقدم لنا أمثلة محاكية. إن الاستعمال الدكي للأدوية الذي يتبع التحليل المستر، يمكن الأطباء من جعل مرضاهم يغادرون الحياة بسلام²⁰، وكرامة مثل قتل الرحمة euthanasia.

يمكن أن يوفر الاستعمال الحاذق للأدوية تفريعاً لا يقدر بشمن ويستحق الدراسة بعناية، وهذا لا يخفي حقيقة الأسلوب، والفتنة، والشعور الإنساني للمشرفين وهي من العوامل السائدة حينما تقوم الأدوية بمكافحة أي زيع aberrations خطير جسدي أو نفسي²²، وتلخص احتياجات الاحتضار كأمن ورفقة ومعالجة أعراضية وتمريض طبسي ورعاية مرلية. تحدث تقريباً نصف وفيات المرضى في إنجلترا وويلز في منازلهم الخاصة.

¹⁹ Russell P S B 1984 New England Journal

²⁰ كما في العديد من الأمثلة، كت نصف عاشق للموت المريح، سمي بالعديد من الأسماء (لطيفة في العديد من القوافي المستوحاة mused rhyme)، بأحد تسمي في الغراء، الآن أكثر على للموت، بالنوقف في منتصف الليل دون أم (جون كيت John Keats 1795 - 1821).

²¹ قُتل المُرَحمة Euthanasia (باليوناني eu: لطيف gentle، سهل easy: thanatos الموت)، هو موضوع الجميع. وهو لا يعني الفتن هادئ المتعمد للناس، حيث يعد قتل مرحمة إرادي (طوعي). إن إعطاء جرعات متراصة من الأفيونات والأدوية المهدئة قد تقصر الحياة أيضاً (تأثير مصعف) وهي ليست سبباً من وجهة نظرها لحجب المعالجة التي تؤدي لتسريع، كما يفعل الطبيب وفقاً لمسؤولية الممارسة الطبية بعرض تمريض الألم أو الصائفة ودون قصد القتل: تقرير لجنة الأخلاق. لطيفة: House of Lords, January 1994. HMSO, London

²² أعصبي مجموعة من حَجَل partridge الطبيب، المقيد السال، والواسع الدرف، الباطني البية بأند لطيفة. حيث تحثت عن جميع عبوس، ولكن مع الومض الذي في عييه، سيخبرني بأسى يجب أن أموت. - 1907, (WHO. Auden 1973).

prochlorperazine بضبط الغثيان والقيء ويسحب بعد 5 - 4 أيام بصفة عامة.

• قلماً يكون الخمود التنفسي مشكلة عندما يعطى المورفين بهذه الطريقة.

• يجب عدم الخوف من الاعتماد dependence. إذ يحدث الاعتماد الفيزيائي والنفسي كلاهما ولكن يحدث الأخير بدرجة صغيرة بالمقارنة مع معاقرة الدواء drug abuse في بقية التلازمات الألمية المزمنة. إن المظاهر الاجتماعية والفسية والطبية لاستعمال المورفين في الرعاية الملطفة ذات فرق كبير عن معاقرة الدواء وتعدُّ هذه المقارنات غير ملائمة. يجب التدرج في إنقاص الجرعة عندما يتطلب الأمر ذلك كما هو الحال بعد تفريج الألم بالمعالجة الشعاعية الملطفة أو بالإحصار العصبي؛ لقد تبين أن السحب المفاجئ (العارض) يسبب متلازمة سحب خفيفة فقط.

• يُعامل التحمل المكتسب بزيادة الجرعة، ولا توجد حاجة لجرعة عظمى اعتناطية.

• قد يصبح الانتقال من الطريق الفموي إلى الطريق تحت الجلد ضرورياً كما في صعوبة البلع والقيء، يمكن أن يُؤتى بالديامورفين (يفضل الهيروين heroin لأنه أكثر دويئاً من المورفين). بمحقنة مسواق محمولة syringe driver. يجب أن تكون ثلث الجرعة فموية (تبلغ كل 4 ساعات).

• يتوافر أيضاً مستحضر الرقعة الجلدية ذات اللاصق الذاتي الذي يطلق الفنتانيل fentanyl (25 ميلي غرام/ ساعة لمدة 72 ساعة) عبر الأدمة لتفريج الألم في الرعاية الملطفة.

الأدوية المُساعدة ADJUVANT DRUGS

تعدُّ الفينوثيازينات phenothiazines مضادة للقيء، ومضادة للقلق ومهدئة وقد تبدل الاستجابة العاطفية للألم (ولاسيما ميثوتريميمازين methotrimprazine).

تمتلك مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (وربما مضادات الاكتئاب الأخرى) تأثيراً موفراً للمورفين حتى في غياب الأثر على المزاج.

قد يستعمل في حالات منتقاة مجال كامل من طرق

• قد يستعمل محلول مائي²³ بسيط، وتعديل القوة بإعطاء حجم 5 - 10 ملي لتر من الجرعة، يبدأ مثلاً بحوالي 1 أو 2 ميلي غرام/ملي لتر.

• يفضل كبديل إعطاء، أقراص الإطلاق المستمر وربما يفضل (MST المستمر، Oramorph SR).

• يستعاض عن المُسكِّن الأضعف بجرعة بدئية اعتيادية فموية مثل co-proxamol 2.5 - 10 ميلي غرام كل 4 ساعات (2.5 ميلي غرام عند المُسن الضعيف) من المحلول المائي أو 10 - 30 ميلي غرام كل 12 ساعة من المستحضرات ذات الإطلاق المستمر sustained release. تستعمل كبديل التحاميل أو المستحضرات الشدقية (تحت اللسان) (يتحاور الطريق الأخير الإطراح قبل المجموعي presystemic ولا يتطلب جرعات أعلى مقارنة مع البلع).

• يجب أن تصحح الجرعة والتواتر لثليان احتياج المريض. يجب أن تبقى الفواصل بين أقراص الإطلاق المستمر دون تبدل أي كل 12 ساعة.

• يمكن مكافحة الألم الاختراقي breakthrough pain عندما يأخذ المريض مستحضراً ذا إطلاق مستمر بإضافة جرعة من المحلول المائي، وتعطي الثقة للمريض.

• قد يتطلب الأمر الانتقال نحو الأفيويات العالية النجاعة، وجرعات بدء عالية من المورفين الفموي.

• قد يُسمح بجرعة أكثر في الليل (1.5 - 2 x الجرعة النهارية) أو إضافة موم للمريض لقضاء الليل دون الاستيقاظ بسبب الألم (ولحذف جرعة ليلية واحدة).

• سوف يحدث الإمساك، الذي لا بد من تدبيره.

• يعدُّ النعاس (بضعة أيام) والتخليط الأولي (عند المسنين) شائعاً وحادة ما يوقف.

• يشيع الغثيان والقيء: يقوم مضاد القيء مثل بروكلوربيرازين

²³ تفسد محال المورفين حالما تتعرض للهواء، وتفقد فعاليتها إذا تعرضت للصوء (تُحفظ في الظلام) والحرارة لمدة 2 - 4 أسبوعاً؛ يتطلب ذلك بصحة صيدلانية موهلة وتخصيراً؛ ثم تطوير مستحضرات ثابتة (Oramorph). يعد مذاق المورفين مرّاً، وقد يختار المريض لمشاركته مع الحرب للتلطخ على الطعم المرّ، وقد تستعمل الأقراص

التخدير الموضعي والناحي، والتي تشمل حقن المورفين خارج الجافية وداحل القراب intrathecal (الفصل 18).

الأعراض الأخرى OTHER SYMPTOMS

• يشيع القَهَم anorexia عند المصابين بالسرطان المنتشر، وقد يساعد البريدنيرون 15 - 30 ميلي غرام يومياً و/أو الكحول (الشكل المفضل عند المرضى - غير المسلمين) قبل الوجبات.

• قد لا يحتاج التخليط confusion إلى معالجة، ما لم يترافق مع التملل، يفد الهالوبريدول haloperidol أو الفينوثيازينات (أقل هُدنة) في الحالات الإسعافية أو الكلوربرومازين (إذا كانت التهدئة مرغوبة).

• عادةً ما يحدث الإمساك constipation عند المرضى المحصرين، إما نتيجة المُسَكِّ الأفيوني أو نتيجة لعدم كفاية مدحول الطعام والسوائل²⁴، وعدم الفعالية الميزيائية. قد يكون مزعجاً كثيراً ويجب أن يبدأ تدبيره العلاجي مسكراً لإحباط الاحتياج إلى النزاع اليديوي للبراز الذي يعدّ مزعجاً ومزعجاً ودرجة أقل للحقن الشرجية. يجب أن تستعمل تدابير النظام الغذائي عندما تكون عملية. إن اللبن المبه للبراز (دانشرون danthron مع بولوكسامير Co-danthramer: poloxamer).

يجب استعمال التحاميل مثل العليسيرول glycerol أو البسكوديل Biscodyl، إذا لم تفتح الأمعاء حتى ثلاثة أيام ووجد المستقيم ممتلئاً.

• الاحتلاجات convulsions تمضل فالبروات الصوديوم فموياً لأنها فعالة في مجال واسع من الاضطرابات النوبية (من أجل احوالة الصرعية راجع الفصل 20).

• السعال: راجع الفصل 27.

• الإسهال: راجع الفصل 32.

²⁴ من الطبيعي والمريح أن تموت حقيفاً بدرجة قليلة، حيث يؤدي التميُّ الكامل لامتلاء الشاة (مع الإرعاج والتملل والسلس)، وسيلان اللعاب، وصصة الموت؛ تريد أيضاً فشل القلب (مع رلة تعور صصة الموت). إن الأناسب الوريدية تجعل المعانقة النهائية مستحيلة (Lancet (Lamerton R 1991). 337: 981

• الزلة dyspnoea الزلة المزمنة (غير الناجمة عن الفشل التنفسي) قد تُفَرَّج بالأفون (سبب حمود مركز التنفس وإنقاص حساسية المنبهات الكيميائية)، ولكن عند وجود الفشل التنفسي الناجم عن داء رئوي، فإن أي هُدنة قد تكون مهددة للحياة، يستعمل الأكسيجين عندما يكون ملائماً، وينقص البنروديابين القلق بسبب الزلة، وينقص الديكساميتازون التهاب حول الأورام السادة التي تسبب الزلة. يسبب تراكم المخاط عند المرضى الضعفاء جداً عن طرده "صلصلة الموت" death rattle، تعدّ هذه الحادثة الانتهازية من أكبر الضوائق للآخرين بما هي للمرضى، ويمكن التخلص منها بتخفيف المفرزات بدواء مضاد للمسكارين (هيوسين أو أتروين كل 4 - 8 ساعات).

• الحالات الإسعافية مثل النزف الرئيسي، والصصة الرئوية، والشرق الوخيم choking، وكسر العظام الطويلة: يعطى المورفين 10 ميلي غرام مع الهيوسين 0.4 ميلي غرام حقناً عضلياً، تقدم هذه التوليفة تفريجاً وجيزاً وبعض السادة القصيرة الأمد بالطريق الراجع النسي يمكن أن تمتد إلى نوبة غير كامنة سارة.

• الفواق Hiccup (نتيجة التشنج الحجابي). يكون معنداً ومنهكاً، قد يساعد إعطاء الكلوربرومازين (أو الفينوثيازات الأخرى) أو الميتوكونراميد، والباكوفين baclofen أيضاً، والنيفيديبين أو فالبروات الصوديوم.

• الأرق Insomnia. يستعمل تيمازيبام temazepam أو زوبيكلون zopiclone (الذي يكون أقل عرضة لإحداث التخليط عند المسنين).

• الحكمة: راجع الفصل 16.

• الوذمة اللمفاوية: مثل الناجمة عن سرطان حوضي، والذي يسبب الألم قد تُساعد بالبريدنيرون (15 - 30 ميلي غرام/يومياً).

• الضائقة النفسية: قد تساعد بمضاد للاكتئاب أو بمهدئ بحسب الظروف. قد يتخلل المرضى بسهولة ويصبحون صامتين دون شكوى، ولكن إذا لم تتبع ذلك فإن المرضى لا

يزالون في ضائقة عميقة.

... لا يستطيع الحزن أن يتكلم grief that does not speak....

يهمس القلب المشحون، ويتعرض للكسر²⁵ (ويليام شكسبير).

ويمكن اجتثاث هذه الطريقة المزعجة في إلغاء الحياة بالاعتبار الجيد ولاسيما للجرعات الدوائية.

• قد يتجمّع القم الجفاف والمولم عن داء المبيضات (يعالج بالنستاتين nystatin)، أو التجفاف (يعطى المريض السوائل بتعقل عندما يمكن إجراء ذلك هموياً)، يمكن تدبير الأعراض بشربات صغيرة أو بمص الثلج المهرّوس (مع نظافة فموية مثابرة للوقاية من العدوى المزعجة)، إذا كان ذلك ناجماً عن الأدوية المضادة للمسكارين، التي تتضمن مضادات الاكتئاب، فيجب سحب الدواء أو تعديل الجرعة.

• يسبب العثيان والقيء، سواءً الناجمين عن المرض أم الدواء الأفيوسي ضائقة كبيرة، وقد يكون تدبيرهما أصعب من الألم، قد نحتاج إلى دوائين يعملان بآليات مختلفة عندما يفشل عامل واحد، مثل الميتوكلوبراميد (مناهض لمستقبل D₂ اللوبامين) أو الأوندانسيرون Ondansetron (مناهض لمستقبل 5-HT₃) أو الهيوسين (كمضاد مسكاريني)، استعمل من أجل القيء الناجم عن فرط كالسيوم الدم مضاداً للقيء وعالج السبب (الفصل 38).

• قد يسبب العرق الليلي ضائقة وأرقاً؛ يساعد الأندوميثاسين في ذلك.

• التملّص Restlessness في العلة الانتهازية عندما لا يوجد سبب واضح، مثل الألم، أو المثانة الممتلئة، قد يعالج بالميثوتريميبرازين methotrimeprazine (أيفوميبرازين، أو مهدئ فينوتيازيني ذو تأثير مسكن) حقناً. قد يشترك مع المورفين (أو الدياسورفين، الذي يكون مهدئاً ومكناً أيضاً).

• قد يصعب بلع الأشكال ذات الجرعية الصلبة وقد تلصق

هذه الأشكال في المريء عند المرضى الضعفاء المستلقين، ولاسيما عند عدم أخذ كمية كافية من السوائل مع الجرعة (يجب ابتلاع جرعتين كبيرتين أو 100 ميلي لتر على الأقل ويجب أن يكون جذع المريض عمودياً).

• تواتر البول urinary frequency؛ والإلحاح والسلس البول:

قد ينيد الفلافوكسات flavoxate والتوليرودين tolterodine، والأوكسي بوتينين oxybutynin (مضادات مسكارينية)، قد تسبب هذه الأدوية احتباساً بولياً عند وجود احتباس تشريحي. قد يلطف ألم القنطار المستقر (مع تشنج العضلات الانعكاسي) بإعطاء الديازيبام.

• ارتفاع الضغط داخل القحف intracranial.

قد يستعمل الديكساميثارون بأسلوب غير محدد، تنقص الجرعة إلى 3 ميلي غرام يومياً إذا أمكن تطبيقها.

• يمكن شم الرائحة المنفّرة الناجمة عن الأورام الكمية fungating والقرحات الناجمة عن النمو الجرثومي اللاهوائي. قد تكسب المنفعة من تطبيق البوفيدون اليودي الموضعي Povidone Iodide أو هلامه الميترينيدازول.

المُسكّنات المُخدّرة أو الأفيونية المفعول²⁶

Narcotic or opioid analgesics

الناهضات، الناهضات الجزئية والناهضات

Agonists, partial agonists, antagonists

لا يوجد من بين العلاجات السارة التي أعطاه الله سبحانه وتعالى للإنسان لتفريح معاناته، ما هو ناعم وشامل مثل الأفيون opium (توماس سيدنيهام، طبيب، 1680).

اقدم المل الأفيون opium (العصارة الحافة من رأس بذر الخشخاش الأفيوني) في الأزمنة ما قبل التاريخ، ولا تزال الممارسة الطبية تتكى على قلوانياته كثيراً، وتستعمل

²⁶ استعمل مصطلح أفيوسي opiate من أجل القلوانيات الطبيعية، وتملك الأفيونات والعوامل الأخرى أفعالاً شبيهة لا يعد التمييز ملحوظاً عموماً، وليس له فائدة خاصة، يستعمل هنا الأفيوني المفعول opioid لجميع المواد ذات المستقلة النوعية.

²⁵ William Shakespeare (1564-1616). Macbeth, Act 4, Scene 3.

كُستكنات، ومهدئات ومُضادات للسعال، وفي معالجة الإسهال

لقد عُزل المكون الرئيسي الفعّال من الأفيون الخام في عام 1806 من قبل فريدرأخ سيرتورنر Friedrich Sertürner، الذي اخترع المورفين النقي على نفسه وعلى ثلاثة من الفتيان البالغين. لاحظ بأن الدواء سبب حموداً دماغياً وفرّج وجع الأسنان وسماه بعد ذلك ²⁷ Morpheus.

يحتوي الأفيون العديد من القلوأيات alkaloids ولكن أهمها المورفين (10%) والكودين ويستعمل البابافيرين كموسع وعائياً أحياناً (راجع الفصل 27). تتوافر مستحضرات منقاة من المرائج القلوأية الأفيونية مثل papaveretum (Omnopon) المسلوقة النوسكاين noscapine الذي يشته بإحداثه للسمية الجينية genotoxicity.

طَرَزُ الفَعْل MODE OF ACTION

أعطيت البيندتات الأفيونية المفعول الداخلي المشأ (الإندورفين endorphins، والدينورفين dynorphins، والإنكيفالين enkephalins) مصطلح "مورفين الدماغ الخاص". شرح اكتشافها عام 1972 سبب امتلاك الدماغ لمستقبلات أفيونية بينما لا يوجد في الجسم أفيويات. تلتصق هذه البيندتات على المُستقبَلات الأفيونية النوعية، ولاسيما μ (مو Mu)، δ (دلتا delta) أو κ (كابا Kappa) للتوضعة في العديد من المقرات الشُخاعية وفوق الشُخاعية في الجهاز العصبي المركزي. تعدُّ المُستقبَلات الأفيونية جزءاً من عائلة المُستقبَلات المقترنة بالبروتين G - (راجع الفصل 7) وتفعّل على فتح قنوات البوتاسيوم وتقي من فتح قنوات الكالسيوم ذات البوابات الفولطاجية voltage-gated، إذ تنقص من الاستثارية العصبونية وتنبط إطلاق نواقل الألم العصبية بما فيها المادة P.

²⁷ في المنهجيات الكلاسيكية classical methodology كان Morpheus "ربّ إله النوم somnus، كان يسيطر على نوم القوت الجهنمي infernal deity، كان يُمثّل على شكل جسم ضخم، أي على شكل صبي مُجتح عسك حشاش الأفيون opium poppies سده. وكانت وظيفته الرئيسية إيقظ إلى جانب سرير أبيه النائم ذي الستائر السوداء من الریش.

تعدُّ المستقبلات μ الأهم، وجرى تمييز مُعطّين subtypes من المستقبلات μ المترابطة مع التسكين والشمق والاعتماد، والمستقبلات δ المترابطة مع الحمود التنفسي وتثبط تحرك الأمعاء. تكون مُستقبَل الكابا κ -receptor مسؤولة عن التسكين في الحبل النخاعي وتربط أيضاً مع الانزعاج. أما دور المستقبلات δ عند الإنسان فهو قليل الوضوح.

ناهضات المورفين النقي الشبيهة بالمورفين Pure morphine-like opioid agonists تفعل على مُستقبَلات μ و κ بصفة عامة.

مزيج المناهضات - الناهضة والمناهضات الجزئية Mixed agonist-antagonist and partial agonists الأدوية الأفيونية المفعول قد تكون ناهضة لصنف واحد من المستقبلات الأفيونية، ومُناهضة لصنف آخر، بما يفسر الفرق في طرز الفعل المشاهدة. قد يمتلك الأفيون المفرد single opioid تأثيراً مزدوجاً ناهضاً/مناهضاً على المستقبلات المفردة، يعرف هذا بالناهض الجزئي. إن البوبريورفين Buprenorphine ناهض جزئي على المستقبلات μ ، ومناهض على المستقبلات κ . يتتح البنتازوسين Pentazocine تسكيناً أو انزعاجاً أيضاً بتفعيل مُستقبَلات κ كابا الشُخاعية، ويكون مناهضاً ضعيفاً للمستقبلات μ . تمتلك الناهضات الجزئية سقفاً محدوداً من النجاعة العلاجية الذي سيورث بالناهضة متلازمة الامتناع إذا أعطيت للأشخاص المعتمدين على المورفين أو على الهيروين (الناهضات العالية النجاعة). إضافة لذلك تنافس الناهضات الضعيفة (المخفضة النجاعة) (الكودين) الأفيون العالمي النجاعة على المُستقبَلات ولذا تنقص من شغل المستقبلات، وتنقص من النجاعة العلاجية للأخير. لذا يناهض الناهض الجزئي الضعيف الناهض القوي. فليس من المفاجئ إذاً وجود فروق بين الأفيويات من حيث التأكيد وطرز العديد من أفعالها.

الناهضات الأفيونية التنافسية النقية Pure competitive opioid antagonists يُحصّر النالوكسون والنالتريكسون جميع المُستقبَلات الأفيونية بينما لا يمتلك تأثيراً مُفعلاً. إن بعض الإندورفينات، والدينورفين والإنكيفالين فعالة

تأثير المورفين على الجهاز العصبي المركزي

MORPHINE ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

يعدُّ المورفين مُسكناً أفيونياً عالي النجاعة على نحو عام، ويعمل على إزالة الألم ويسمح للأشخاص بتحمل الألم، فمثلاً قد يتبدل الإحساس، ولا يستمر الشعور المزعج الناجم عن الألم، فهو ينه الجهاز العصبي المركزي ويحمده كليهما، ويخضع على الارتحاء والتهديئة، والانفصال والعافية (الشمق)، وأحياناً عدم السرور (انزعاج)، ويسبب النعاس والعجز عن التركيز والنوم، يفترض دائماً بأن حالة السرور هذه لا تتخرب بالغثيان والقيء الشائعين إذا كان المريض جوالاً. قد تحدث إثارة ولكن هذا غير معتاد. يثير المورفين القطة والحصاد، ومع ذلك فإنه من غير القانوني وضعه في الممارسة. يمتلك المورفين عموماً أفعالاً منومة ومهدئة مفيدة ويجب أن لا يكون هناك تردد في استعماله كجرعة كاملة في الظروف الملائمة، كما في الألم الحاد والخوف من احتشاء عضل القلب وحوادث الطرقات.

المورفين يحد التنفس، وتنقص بصفة رئيسية حساسية مركز التنفس بزيادة PaCO_2 في الدم، تنقص بالجرعات العلاجية في حجم الدققة الأول الناجم عن تناقص المعدل ومن ثم الحجم المدي. ويحدث التخدر بثانسي أكسيد الكربون الذي يتطور بالجرعات العالية. قد يصاب المرضى بالجرعة المفرطة بمعدل تنفسي أقل من 2/دقيقة.

يكون المورفين سميماً عندما يكون السوق التنفسي مختلاً بالمرض، الذي يشمل احتباس CO_2 من أي سبب مثل الناء الرئوي المسد المرص، C.O.P.D، والربو، أو ارتفاع الضغط داخل القحف.

قد يريد المورفين لزوجاة الإحمرارات القصيبة عند مرضى الربو، إضافة لتأثيره على مركز التنفس، التي سوف تريد مع حمود السعال وتشجع القصبات مقاومة المسالك الهوائية.

يكبت المورفين أيضاً السعال بفعل مركزي، فهو يبه نواة العصب الثالث مسبباً تقبض الحديقة (حداقات نقطة الدبوس المميزة للتسمم، الحاد أو المزمن، تكون الحديقة بالجرعات العلاجية أصغر بصفة مجردة).

مثل المورفين وبعضها يمتلك نجاعة أعلى. ولقد فتح اكتشاف الوظيفة الطبيعية للآليات الأفيونية في الفيزيولوجيا والبيولوجيا الفرص أمام تطورات رئيسية في التدبير العلاجي للألم، وقد تؤدي الآليات الأفيونية الداخلية المنشأ دوراً كما في الصدمة.

المورفين والأفيونيات الأخرى

Morphine and other opioids

سوف يوصف المورفين بالتفصيل والمُسكنات الأفيونية الرئيسية الأخرى بقدر ما تختلف عن المورفين. يفعل المورفين على نحو رئيسي مع مستقبلات μ_2 (حمود تنفسي، نقص حركية الأمعاء). يمكن أن تلخص أفعال المورفين الرئيسية كما يلي:

الجهاز العصبي المركزي

On the central nervous system

- الحمود depression الذي يؤدي إلى التسكين، والحمود التنفسي، وحمود منعكس السعال، والنوم.
- الاستثارة excitation، التي تؤدي إلى القيء، وتقبض الحديقة، والمنعكسات النجاعة المفرطة النشاط (عند بعض المرضى فقط)، والاختلاجات (نادراً).
- تبديل المزاج: الشمق والانزعاج.
- الاعتماد dependence؛ الذي يصيب الأجهزة الأخرى أيضاً.

الجهاز العصبي المحيطي

Peripheral nervous system

- التسكين وبعض التأثير المضاد للالتهاب.
- تنبيه العضلات الملساء Smooth muscle stimulation
- تشنج العضلات المعدية المعوية (تأخر إمرار المحتويات والإمساك).
- تشنج السبيل الصفراوي.
- التشنج القصبي.

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system

- توسع أوعية المقاومة (الشريانات) والمواسعة (الأوردة).

يُنَبِّه مركز القيء في منطقة الزباد بالمستقبل الكيميائية chemoreceptor، مسبباً الغثيان (10%) والقيء (15%)، وبالإضافة لتأثيره المزعج، فقد يكون خطيراً عند المرضى الذين تعرضوا حديثاً للعمليات البطنية وجراحة الساد cataract. ينقص مستحضر المورفين مع مصاد قيء مثل السيكليزين cyclizine (Cyclomorph) من احتمال حدوث القيء. تنبّه أيضاً بعض المنعكسات التحاكية، مسببة رماً عضلياً myoclonus، ولهذا فإن المورفين غير ملائم للاستعمال في التسمم المسبب للاختلاج والتكزز؛ فقد يسبب المورفين نفسه الاختلاجات.

يسبب المورفين معلاً مضاداً لإدرار البول بإطلاقه للهرمون المضاد لإدرار البول، وقد يكون ذلك هاماً سريرياً. تنقص الشهية بالاستعمال المزمن.

الجهاز العصبي المحيطي Peripheral nervous system. قد يؤدي اكتشاف المُستَقِلَّات الأفيونية في الأعصاب الحسية وتأثيرها المثبط للوسائط الانتهازية إلى تقدم في مكافحة الألم.

تأثير المورفين على العضلات الملساء

MORPHINE ON SMOOTH MUSCLE

السييل الهضمي Alimentary tract يعطّل المورفين المُستَقِلَّات الموجودة في العضلات الملساء للمعدة (الغار antrum) وفي الأمعاء الدقيقة والغليظة مسبباً تقلصاً. يقصّ التمتع ويردد التقطع. وبذلك يبه المورفين العضلات الملساء ويؤخر تفريغ المعدة ويسبب الإمساك، مع حالة تقلص توترية في عضلات الأمعاء. وينجم عن تأخر إمرار محتويات الأمعاء امتصاص أكبر للماء ويزيد لزوجة البراز، الذي لا يسهم في الإمساك. ولا بد من التدبير العلاجي لهذا الإمساك المحرض بالأفيون.

يزيد المورفين الضغط في القولون السيني والرتوج القولونية التي قد تصح مسدودة وتفتش في نزوحها للقولون. لا ينتج البتيدين Pethidine مثل هذا الضغط العالي، ولا بقي من النزح ولذا فهو المفضل إذا كان ألم التهاب الرتح وخيماً بما يكفي لطلب المسكن المخدر. يعرض المورفين

أيضاً لخطر تفاغر الأمعاء القوري بعد العملية ويجب أن لا يعطى في انسداد الأمعاء (ما عدا في الرعاية المنطقية).

قد يرتفع الضغط داخل المرارة كثيراً بعد المورفين (أكثر من عشرة أضعاف في عشر دقائق)، نتيجة تشنج مصرة أودي oddi. وقد يصبح المغص الصفراوي المراري أحياناً أسوأ بالمورفين، عند المريض الذي يفترض أن تكفي الجرعة لزيادة الضغط داخل المرارة، ولكنها لا تكفي لإنتاج تسكين خفيف إضافي. وقد يحدث لدى المرضى الذين استوصلت مرارهم، مثلاًزمة شبيهة باحتشاء عضل القلب فتسبب التباساً في التشخيص. قد يحدث النالوكسون Naloxone تفرجاً أعراضياً شديداً، كما يحدث بثلاثي نترات الغليسيريل. يشكل المورفين سداً حلقياً للعصارة البكرياسية كنتيجة أخرى لفعله، ويسبب ارتفاع تركيز أميلاز المصل. لذا يجب تجنب المورفين في التهاب البنكرياس، ولكن يمتلك البوبرينوفين تأثيراً أقل على ذلك الانتهاب.

العضلات القصية Bronchial muscle تضيق العضلات القصية، بسبب إطلاق الهيستامين (حرياً)، ولكن ببطء، وهو غير هام عدا عند المصابين بالربو إذ يجب احتسابها مهما يكن بسبب تأثيره المحد للتنفس.

السييل البولي Urinary tract قد يكون أي تقلص في الحالبين غير هام من الناحية السريرية. وقد يحدث احتباساً بولياً (ولاسيما في ضخامة البروستاتة) نتيجة التشنج المختلط لمصرة المثانة وللتهدئة المركزية مما يجعل المريض يتجاهل الرسائل الواردة من المثانة الممتلئة.

عندما يستعمل المورفين، تكون تأثيراته على العضلات الملساء مكروهة عموماً، وقد يعطى الأتروبين بأسلوب متواقت لمهاضة التشنج. وللأسف لا يمكن مقايمة ارتفاع الضغط المحرض في الجهاز الصفراوي على نحو فعال دائماً، أو استعادة تجمع Peristalsis الأمعاء. سوف يرحي ثلاثي نترات الغليسيريل التشنج المحرض بالمورفين.

تأثير المورفين على الجهاز القلبي الوعائي

MORPHINE ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

يسبب المورفين بفعله المركزي اختلالاً في المنعكسات

الوعائية الودية (مسبباً توسعاً وريدياً شريانياً) وتنبهاً للمركز المهي (تباطؤاً قلبياً) وبسبب أيضاً إطلاقاً للهيستامين (توسعاً وعائياً). هذه التأثيرات غير هامة عادة، ولكنها قد تنفع في فشل البطين الأيسر الحاد، حيث تفرج الضائقة النفسية بالتهديئة، والضائقة القلبية بارتفاعات السوف الودي وطلبة الصمائل (بتوسع الأوعية)، والضائقة التنفسية باستخلاص rendering المركز ليصبح غير حساس للمنبهات الواردة من الرتين المختفتين.

تتضمن التأثيرات الأخرى للمورفين: الترقق، وإطلاق الهيستامين، والحكة، وانتصاب الشعر.

التحمل TOLERANCE

يُسم الاستعمال المزمن للمورفين والأفيونيات الأخرى بتحمل مكتسب لتأثيرات المحممة الناهضة depressant agonist مثل الفعل المُسكِّن، والخنود التنفسي (تصبح الجرعة المميته أعلى)، ولكن ليس لبعض التأثيرات الناهضة المنبهة stimulant agonist مثل الإمساك وتقبض الحدة، التي تلوم.

تعرض الأفيونيات التي تمتلك أفعالاً ناهضة/مناهضة (ناهضات جرئية) على تحمل التأثيرات الناهضة وليس على تحمل التأثيرات المناهضة، لا يُعرض النالوكسون (مناهض نقي) على التحمل بذاته. فمة تحمل متصالب cross-tolerance بين الأفيونيات (من أجل الاعتماد والسحب راجع ما سيأتي).

يتنامى التحمل المكتسب مع الأيام بالاستعمال المتواتر المستمر ثم يزول (تغايرية الأفعال المختلفة) على مدى بضعة أيام إلى أسابيع.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

يخضع المورفين القموي للاستقلاب ما قبل المجموعي بوضوح (بدرجة رئيسية بالاقتراع في جدار الأمعاء والكبد) ويصل حوالي 20% من الجرعة فقط إلى الدوران المجموعي؛ تكون الجرعة البدئية القموية حوالي ضعفي الجرعة المحقونة. يمتص بسرعة ولاسيما بعد إعطائه تحت الجلد أو عضلياً عندما

يكون الدوران طبيعياً، ولكن سوف يتأخر الامتصاص في الصدمة الدورانية ويفضل حينها أن يعطى المورفين وريدياً.

يُستقلب المورفين في الدوران المجموعي في الكبد والكلى؛ تتضمن المُستقلبات metabolites المقترنة الفعالة فارماكولوجياً المورفين - 6 - غلوكورونيد والمورفين - 3 - غلوكورونيد²⁸ يطرح المورفين (10%) ومستقلباته بدرجة كبيرة من طريق الكلية ويطول ذلك في حال فشل الكلية، لذا لا بد عند مثل هؤلاء المرضى من وجود ضمانات كافية والحرص عند اتقاء المورفين وتقرير جرعته والفترة بين الجرعات. إن العمر النصبي للمورفين 3 ساعات (ومستقلباته الفعالة أطول قليلاً) ومدة تسكينه المفيدة 3 - 6 ساعات (أقصر عند الشباب مقارنة مع المسنين).

يعبر المورفين المشيمة placenta ويكتب مركز التنفس الجنيني عند الولادة.

تتضمن الطرق الأخرى للإعطاء فوق الجافية epidura (في التوليد obstetric) وداخل القُراب intrathecal (راجع الفصل 18)، حيث تُعطى جرعات منخفضة جداً بيد الاختصاصيين.

الاستعمالات الرئيسية للمورفين ومُضاهلاته

PRINCIPAL USES OF MORPHINE AND ITS ANALOGUES

- تفريج الألم المعتدل إلى الوحيم الحاد (أو الألم المزمن وغالباً في العلة الانتهازية).
- تفريج الترقق في المرض الخطير والمربع المشترك مع الألم، مثل الرضح.
- تفريج الزلة dyspnoea في فشل البطين الأيسر الحاد، وفي السرطان الانتهازي.
- التمهيد للتخدير من أجل الجراحة.

²⁸ يبدو أن مُستقلبات المورفين تستغل طاهرة فصولية من الألودييا Allodynia، وذلك عندما يعانى من منه غير مؤلم بدرجة طبيعية على أنه مؤلم، يعسى hyperalgesia فرط التألم، حيث يعانى من الألم المزائد من منه ألمي معروف، ولوحظ الروع العصلي myoclonia عند بعض المرضى بعد جرعات كبيرة ومطولة من المورفين، قد يكتب الشرح المورفين 3 غلوكورونيد الذي يهاض التأثير المسكن للمورفين والمورفين - 6 - غلوكورونيد.

• المكافحة الأعراضية للإسهال الحاد غير الخطير كما في إسهال المسافرين (كودين).

• كبت السعال (كودين).

• إنتاج الشفق Euphoria بالإضافة إلى تفریح الألم عند الاحتضار (الموت).

قد يتدخل العثيان، والقيء والانسراع المحرضين بالأفيون مع أي من التأثيرات المرغوبة.

الجرعة Dose. ثمة اختلاف فردي كبير: إذ إن إعطاء 10 ميلي غرام من المورفين تحت الجلد أو عضلياً عادة ما يكون كافياً، وترداد التأثيرات غير المرغوبة بجرعة 15 ميلي غرام التي تفوق الجرعة التسكينية، ويعطى وريدياً (بطء) بحوالي ربع الجرعة العضلية إلى نصفها. ويعطى عن طريق الفم. إذ يمكن تحصيل كبت الألم المستمر بإعطاء المورفين فمويًا وتحت الجلد كل 4 ساعات.

المورفين والمريض Morphine and disease. عندما يترافق المورفين مع تضيق الأوعية المحيطية كما في الرضخ، فإن إعطاء المورفين تحت الجلد أو عضلياً قد يبدو غير فعال بسبب فشله بالدخول السريع للدوران المحموي، قد يؤدي تكرار الجرعة قبل امتصاص الجرعة الأولى إلى التسمم عندما يزول قبض الأوعية. يجب أن يعطى المورفين في مثل هذه الظروف وريدياً بطء (2.5 ميلي غرام كل 2 - 3 دقيقة). أما إذا كان حجم الدم منخفضاً، فقد يسبب المورفين نقصاً خطيراً في ضغط الدم.

قد تسبب الجرعات الصغيرة في حال الفشل الكبدي سباتاً (راجع الفصل 33)، وقد يكون خطيراً في قصور الدرقية (بطء الاستقلاب). يعدّ المورفين خطيراً في التوبة الربوية الحادة.

التأثيرات الضائرة Adverse effects (نظ أ). توفقت التأثيرات الضائرة (نظ أ). سيعالج الاعتماد والجرعة المفرطة أدناه. يتطلب استعمال الأفيون في طب التوليد عناية خاصة.

التأثيرات Interactions. يُؤيد المورفين (وأيضاً البنتيدين والأفيونيات الأخرى) بمثبطات أكسيداز أحادي الأمين. سرف يمتلك أي مخد للجهاز العصبي المركزي (عما فيها

الكحول) تأثيرات مُضافة. يعدّ المرضى المعرضين حديثاً للعوامل المحصرة العصبية العضلية (ما لم يعاكس ذلك بدرجة كافية) بإعطاء نيوستيغمين مثلاً (neostigmine) ذوي احتطار لتأثيرات المورفين المحملة للتنفس. قد تُنقص تأثيرات الأدوية المدرة للبول لأن المورفين يقص إطلاق الهرمون المضاد لإدرار البول. تتضمن التأثيرات المفيدة تقوية الأثر في تفریح الألم بواسطة مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والديكسامفيتامين.

الاعتماد الأفيوني OPIOID DEPENDENCE

يبدأ الاعتماد الفيزيائي (الجسمي) بالحدوث خلال 24 ساعة إذا أعطي المورفين كل 4 ساعات، وبعد الجراحة عند بعض المرضى وربما يحضون على نحو غير مقصود لمتلازمة الامتناع التي تفسر بالازعاج التالي للجراحة عموماً. سرعان ما قد يصل التحلل المكتسب لدرجة عالية، وقد يأخذ المدمن 600 ميلي غرام (تكافئ 400 ميلي غرام من الهيروين) أو أكثر بعدة مرات يومياً. ربما يأخذ المدمن الوسطي حوالي 300 ميلي غرام. تتفاوت مدة التحمل بعد توقف الإعطاء بحسب الأفعال المختلفة، من بضعة أيام إلى أسابيع. لذا فالمدمن الذي يخضع للسحب وفقدان التحمل والذي يستأنف سيرة الأفيون فيما بعد فقد تكون الجرعة المفرطة لديه مغفلة.

يسبب الاعتماد على المورفين أو الهيروين عجزاً فيزيائياً واجتماعياً أكبر من الاعتماد على الأفيون (راجع معالجة الألم عند الأشخاص المعتمدين على الأفيون). يؤدي التعرض للأفيونيات Opioids إلى تبدلات تلازمية في الجهاز الأفيوني الداخلي المنشأ وإلى تبدلات في عدد المُستقبلات والحساسية والاستجابة الحلوية. عادة ما يجرّص السحب المفاجئ للأفيون المعطى متلازمة الارتداد rebound أو الامتناع withdrawal، التي كثيراً ما تتضمن أفعالاً متعاكسة مع الأفعال الطبيعية للأفيونيات، كذلك تتحور الآليات بواسطة الأفيونيات الداخلية المنشأ، حيث تخمد هذه الآليات بالإعطاء المستمر للأفيون، يمكن أن يوصف ارتداد الامتناع المفاجئ كعاصفة نورأدرينية.

عندما تعوت المدمن حقيقته الأولى، يشعر بضائقة الامتناع الخفيف (يشعر بأن العادة قادمة)، ولكن قد يكون ذلك بسبب سيكولوجي أكثر من كونه فيزيولوجياً، يؤدي الخوف دوراً هاماً في متلازمة الامتناع. قد يعطي العقل في هذه المرحلة تفرجاً. إذ يصبح المدمن في خلال 8 - 16 ساعة من الامتناع عصبياً على نحو متزايد ومصاباً بالتلطمع والقلق، يميل الحجز المعنق لمقاومة هذه الأعراض. وسوف يبدأ المدمن بالتثاؤب yawn في خلال 14 ساعة (وبدرجة أقل عادة) على نحو متواتر، ويتعرق بجزارة ويحدث غثيث من العينين والأنف مع ركام رأسي وخيم مرافق.

ترداد قوة هذه الأعراض خلال 24 ساعة الأولى، بعد ذلك تتوسع الخدقة، وتحدث موجات ناكسة من لحم الوز أو جلد الور goose-flesh. يحدث نقصان وخيم في العضلات خلال 36 ساعة ومعض مؤلم في الظهر والساقين وفي البطن، تطلق جميع سوائل الجسم برعارة، يكون القيء والإسهال حاداً، وتقل الشهية للطعام ويعجز الشخص عن النوم. ويرتفع معدل التنفس بأسلوب برجي (حاد Steeplly). يزداد كل من ضغط الدم الانقباضي والانقباضي بدرجة وسطية إلى درجة عظمى ما بين اليوم الثالث والرابع. ترتفع الحرارة حوالي 0.5 درجة مئوية ووسطياً، وتختفي بعد اليوم الثالث، يرتفع محتوى سكر الدم بمدة حتى اليوم الثالث أو بعد ذلك، يزداد معدل الاستقلاب الأساسي على نحو حاد خلال 48 ساعة الأولى.

يمكن أن تقاس هذه العلامات الموضوعية لضائقة السحب، ويكون دواعي الاستعمال الشخصية متساوية على نحو وخيم مع العلة وتصل إلى الذروة peak خلال 48 - 72 ساعة بعد الجرعة الأخيرة من الأفيون، ثم تزول تدريجياً بعد ذلك في خلال 5 - 10 أيام تالية. تكون متلازمة الامتناع المحصورة محدودة ذاتياً self-limiting وسوف تكون البقاء عند معظم المدمنين بدون مساعدة طبية (يعرف هذا برفض العادة أو الديك الرومي البارد). إن السحب المفاجئ غير إنساني inhumane، ولكن مع استعمال الأدوية مثل الميثادون methadone، فقد تنقص ضائقة السحب بدرجة هامة جداً.²⁹

بدواء أفيوني آخر بديل. والميثادون هو المعالجة المختارة، إذ يمتلك ألفة لمستقلة مؤلم ويشبه المورفين ولكنه يشغل المستقبل لفترة أطول (24) ساعة ولكن تعديله وتأثيره البطيء يهون أعراض السحب. إن المعالجة المساعدة لتأثيره للوصول إلى الجرعة التي تقي من أعراض السحب بسيطة نسبياً (الجرعة البدئية 10 - 20 ميلي غرام/يوم). ويتم بعد ذلك إنفاص سلسلي في الجرعة، تأخذ معظم التدابير السريعة 7 - 21 يوماً ولكن عادة ما تتطلب هذه العملية عدة أشهر مع انحسار تدريجي يترافق مع انخفاض الجرعة. يعد الميثادون الدواء المفضل أيضاً في برامج الصيانة الأفيونية opioid maintenance programmes عند المدمنين الذين يحبون السحب.

يكون الميثادون مسلياً diverted (تجارة السوق السوداء) مقارنة مع الأدوية قصيرة الأمد. يقدم في المملكة المتحدة مزيج خاص من الميثادون Methadon Mixture 1 ميلي غرام/ملي لتر (يكون التركيز جزء من اللقب الرسمي) للتدبير العلاجي عند مدمني الأفيون، وهو ذو لون أخضر ومحضّر بطريقة تمنع حقنه.³¹

بوبرينورفين Buprenorphine هو دواء بديل للميثادون، ويمتلك مدة فعل طويلة، ولكنه ينبه مستقبلات مؤلم ويحصرها (فهو ناهض جرمي) ويمكن أن يعزز أعراض السحب عند المرضى الذين يأخذون جرعة عالية من الأفيون. يبدو أن البوبرينورفين ذو تأثير شقي euphoriant أقل من المورفين. وهو غير نوعي، ويمكن استعماله كماهض في الاختبار التشخيصي عند المدمنين المشتبه بهم، والذي يستعمل هو النالريكسون naltrexone، الناهض النقي، الذي يُحصر التأثير

of the authors and publisher

For a general account, see Drug Misuse and Dependence—³⁰ Guidelines on Clinical Management. HMSO, London, 1999.

³¹ يمتلك قوة 2.5 من لوق linctus الميثادون، من أجل السعال (أصفر ونسي) يجب أن لا يسبب انشاماً.

²⁹ From Maurer D W, Vogel V H 1962 Narcotics and narcotic addiction, Thomas, Springfield, Illinois. Courtesy

الشمقي للأفيون وقد يستعمل للوقاية من النكس عند المدمنين سابقاً.

الأدوية اللاأفيونية Nonopioid. يمكن معالجة متلازمة الامتناع أيضاً بأدوية لا أفيونية. إذ يثبط اللوفيكسيدين Lofexidine التدفق الودي المستقل ولكنه يمتلك فعلاً ناهضاً لمستقبلات α_2 (ألفا -2) الأدرينية قبل المشبكية المركزية وبذلك ينقص تأثيرات فرط النشاط الورد أدريني (راجع ما سبق). وهو شبيه بالكلونيدين clonidine. (راجع الفصل 23) ولكنه قلماً يسبب نقص ضغط الدم. توحى البيئة بأن اللوفيكسيدين فعال مثل الميثادون في الإشراف على السحب عند مجموعات المقيمين في المؤسسات أو في الأوضاع المجتمعية، لا يمتلك قيمة في الشارع، ولا يُعرض للمناجزة به. تحدث متلازمة الامتناع عند الولدان من أمهات معتمدات، ولا بد من تجنب إقصاء استعمال الأفيون عند الأم في الحمل المتأخر، إذ قد ينتج عن ذلك متلازمة امتناع وليدية neonatal وخيمة جداً، ولا يمكن التكهّن بها.

الناهضة (خمود تنفسي، تقبض حدقة، غيبوبة)، ويكون مأموناً كاحتياط تشخيصي للمريض غير الواعي العسان المشبه بساولة جرعة مفرطة من الأفيون. إن العمر النصفي للنالوكسون (1 ساعة) أقصر من معظم الأفيونيات وقد يحتاج لجرعات متكررة أو التسريب. يكون المرشد العلاجي هو الحالة التنفسية وليس الوعي. يجب مراقبة المرضى المعطى الجرعة من أجل رجعة الخمود التنفسي، الذي يستطب فيه إعطاء آخر للنالوكسون. فضلاً عن النالوكسون تكون المعالجة نفسها في أي جرعة مفرطة لأي مخمد دماغي، غالباً ما يأخذ المدمن الدواء بجرعات مفرطة، إما على نحو عارض أو لا، يعاكس النالوكسون الخمود التنفسي المهدد للحياة وسوف يُحرص كذلك متلازمة الامتناع (النورأدرينية). تعدّ المراقبة القلبية الوعائية الحريصة ضرورية، باستعمال عوامل إحصار المستقبلات الأدرينية المحيطة وربما للوفيكسيدين (راجع ماسبق)، وفقاً للاحتياج.

تصنيف الأفيونيات وفقاً للتجاعة المُسكنة

Classification of Opioids by analgesic efficacy

تجاعة الأفيونيات	
عالية التجاعة من أجل الألم الوخيم	منخفضة التجاعة من أجل الألم الحليف أو المتوسط
بوبرينورفين *buprenorphine	كوديين Codeine
ديكسوموراميد dexromoramide	ديهيدروكوديين dihydrocodeine
ديامورفين (هيروين) diamorphine (heroin)	بروبوكسيم dextropropoxyphene
ثنائي البيبانون dipinane	نالوبوين Nalbuphine *
ميثازينول *meptazinol	بتازوسين Pentazocine *
ميثادون methadone	
مورفين morphine	
بابافيرتوم papaveretum	
بيثيدين (ميبيدين) Pethidine (meperidine)	
فينازوسين Phenazocine	
ترامادول Tramadol	
* ناهض جزئي partial agonist	

الجرعة المفرطة OVERDOSE

يحدث الموت (من جميع الأفيونيات، المنخفضة التجاعة والعالية التجاعة، الناهضة والناهضة الجزئية) نتيجة الفشل التنفسي. يكون ضغط الدم عادة مُصاباً جيداً، إذا كان المريض بوضع الاستلقاء، وقد يسبب عوز الأكسجين فشلاً دورياً. قد تتوسع في هذه المرحلة (حدقة ثقب الإبرة) الحدقة (وكذلك إذا كان هناك انخفاض في الحرارة). إن تزامن تقبض الحدقة مع بطء التنفس يعطي التشخيص الذي يعدّ حيويّاً لوصف النالوكسون، المناهض التنافسي الانتقائي المنقذ للحياة³². لا يمتلك النالوكسون أباً من تأثيرات المورفين.

³² كم يوضح الوصف التالي... رأينا هذا الرجل مستقيماً على الأرض مع رجلين يحاولان مساعدته.. كانوا يحاولون مساعدته على التنفس فم لم لم mouth - to - mouth وأدركنا عندما ركضنا نحوهم، أن ذلك لم ينفع، كان الرجل مرزقاً وبتنفس بصعوبة، أعطيه مباشرة أمولة النالوكسون لم أفكر أنني أستطيع أن أجده وريداً، فقط حقنيتها ببطء في ذراعه العلوي، بدأ الرجل يستنشق، وبدأ بتنفس ويرتعد قليلاً، عندما وصل - اعادوا الصليب أعبرهم بأنني أعطيه النالوكسون.. فقالوا واو (بحاج باهر)!

بذلك أيها الرجال أصبح لديكم النالوكسون الآن.

ملاحظات:

- إن التقسيم إلى صنفين ليس مطلقاً إذ إن بعض الأدوية التي أدرجت من أجل الألم المعتدل قد تكون فعالة في الألم الخفيف بالحقن.
- يعدّ الفينتانيل، والألفيناتيل *alfenatil*، والريميفنتانيل *remifentanyl* أفيونيات عالية النجاعة تستعمل في الجراحة والتخدير.

الناهضات الجزئية Partial agonists لقد طورت دون إدراك بأمل التخلص من احتمال المعاقرة يسما ثبتت نجاعتها المُسَكِّنة. إن هذه الناهضات الجزئية هي فعلاً أقل مسؤولية عن تحريض الاعتماد والحمود التنفسي من الناهضات النقية، ولكنها قد تحرض تفاعلات مُحَاكِية للدُّهان psychomimetic. يكون فعلها المناهض antagonist يَبْينُ evident مقابل جرعات كبيرة من الناهض كما هو عند المدمنين.

الايترفين Etorphine هو أفيون عالي النجاعة يُشرك مع مضاد للدُّهان، يستعمل في تثبيت الحيوانات في الممارسة البيطرية. تكفي الجرعات المستعملة في الحيوانات الكبيرة لقتل إنسان بالغ إذا تم رشُّ *splashed* الدواء على الجلد أو الأغشية المخاطية أو كان هناك حُدْسٌ بالإبرة. يجب أن يستعمل المناهض التنافسي، أي النالوكسون، (أو الديامورفين الذي يرافق المستحضرات البيطرية، ويكون موسوماً LABELLED للاستعمال عند الحيوانات فقط) مباشرة عند الإنسان في هذه الوضعية الإسعافية المُدَّحة. (لا تتأخر في إحضار مستحضر بشري رسمي إذ حدث الموت أثناء عمل ذلك). غسل غسلاً عريضاً مقر الرش موراً.

ملاحظات على الأفيونيات الفردية

Notes on individual opioids

ترعى الأفيونيات التي ستناقش فيما بعد بحسب العلاقة مع المورفين. لاحظ بأنه من غير الضروري أن يشير العمر الصنفي 2/1 إلى مدة التسكين المفيدة، التي تكون ذات علاقة بالآلة إلى المُسْتَقْبَلَات الأفيونية، ولكن يعطي العمر النصفي معلومات مفيدة عن التراكم.

الكوديين (ميثيل مورفين) CODEINE (methylnorphine)

الكوديين هو أفيون منخفض النجاعة يرتبط بمستقبلات μ ، يتحول 10% منه إلى المورفين (عمره النصفي 3 ساعات). يفقد نجاعته تجاه الألم الخفيف ومعظم أفعاله أقوى من المورفين بحوالي عشر مرات، أما الفروق الكيفية عن المورفين فهي أن الجرعات الكبيرة تسبب إثارة. يحدث الاعتماد ولكن بدرجة أقل من المورفين.

يستعمل على نحو رئيسي من أجل الألم الخفيف والمعتدل والسعال (يرافق الاستعمال المديد بإمساك مرمي)، ويستعمل من أجل ضبط الأعراض القصيرة الأمد للإسهال الخفيف المدة. ثمة العديد من المستحضرات من أجل السعال، مثل لعوق الكوديين *Codeine Linctus*، ومن أجل الألم حيث تشجع مشاركته مع الباراسيتامول و/أو الأسبرين.

البيتيدين (ميبريدين) PETHIDINE (meperidine)

جذب البيتيدين الانتباه كمسكن ممكن لأنه يسبب انصباباً وتوقفاً في ذبول (tails) فتران المخبر (ظاهرة ستروب *straub*)، وتتصف الأدوية الشبيهة بالمورفين بأنها تسبب تشنج المصرة الشرجية.

يرتبط البيتيدين بمستقبلات μ و κ ، وهو فعال في الألم المعتدل والخفيف ولكن مدة فعله أقصر من المورفين. وهو فعال مقابل الألم الذي يكون خارج سيطرة الكوديين. على الرغم من أن بيته لا تتشابه كثيراً مع المورفين، يمتلك البيتيدين العديد من الخصائص الشبيهة، بما فيها إمكانية مناهضته بالنالوكسون.

يختلف البيتيدين عن المورفين كما يلي

Pethidine differs from morphine in that it

- غير مفيد في كبت السعال.
- قلما يحدث إمساكاً، ولكن تأثيره في الأمعاء الصغيرة العلوية شبيه بالمورفين ويتضمن تقلص مصرة أردي.
- قلما يسبب احتباساً بولياً ولا يطيل الولادة.
- يمتلك تأثيراً خفيفاً كمثوم.
- يمتلك مدة تسكين أقصر (2 - 3 ساعة).

يُسْتَقْلَب البيتيدين في الكبد بوصوح ويعرّع الدواء الوالدي parent drug ومستقبلاته في البول (عمره النصفى 5 ساعات)، وقد ثبت أن النوريتيدين يمتلك فعالية فارماكولوجية وقد يتركز على نحو خطير عندما تكون وظيفة الكلية علىل أو محتلة.

يسبب البيتيدين القىء في أحيان كثيرة كما يفعل المورفين، ويمتلك تأثيرات شبيهة بالأترويين، وتشمل جفاف الفم وتعييم الرؤية (شلل العضلة الهدبية وأحياناً توسع الحدقة، على الرغم من تقبض الحدقة عادة). يمكن أن تسبب الجرعة المفرطة أو استعماله عند مرضى الفشل الكلوي تبيهاً للجهاز العصبي المركزي (رمع عضلي، اختلاجات) ناجماً عن النوريتيدين. ثمة خلاف في مدى إحماد البيتيدين للتنفس وربما تتساوى حرارته المسكنة مع الجرعات المعتمدة للمورفين (equianalgesic).

يحدث الاعتماد على البيتيدين مع بعض التحمل، ولاسيما للتأثيرات الجانبية، ولكن تكون تأثيراته النفسية أقل ثباتاً وأقل وصوحاً من المورفين. يملك البيتيدين ميزات واضحة أكثر من المورفين من أجل الألم الذي لا يكون وحيماً جداً، ويستعمل كثيراً. عادة ما يعطى فموياً (50 - 100 ميلي غرام)، تحت الجلد أو عضلياً (25 - 100 ميلي غرام) وتدوم تأثيراته 2 - 3 ساعات. كثيراً ما يستعمل في التوليد لأنه لا يؤثر في المخاض كما يفعل المورفين، ولكنه يصل للحنين ويمكن أن يحمّد التنفس عند الولادة.

الميثادون METHADONE

هو دواء تخيقي شبيه بنويأ وفارماكولوجياً مع المورفين، يفعل على نحو رئيسي على مُسْتَقْبَلَة مو. يستقلب الميثادون بدرجة كبيرة إلى منتجات تفرغ في البول (العمر النصفى 8 ساعات). إن الملمح الرئيسي للميثادون هو مدة فعله. وقد يدوم فعله التسكيسي لأطول من 24 ساعة. إذا استعمل الميثادون من أجل الألم المزمن في الرعاية المطلقة (كل 12 ساعة) فيجب أن يقدم أفيون ذو عمر نصفى قصير من أجل الألم الاختراقي breakthrough pain بدلاً من إعطاء جرعة

إضافية من الميثادون.

إن مدة فعله الطويلة مضطية أيضاً في الاستعمال لتغطية سحب الأفيون (راجع ما سبق). يقص شغل المُسْتَقْبَلَات الأفيونية بالميثادون التأثيرات المرغوبة للأفيونات الأخرى، وينقص التعديل البطيء لوخامة السحب. يشعر المدممون المتعاونون بدرجة كافية عند تناول الميثادون فموياً بنقص الاشتها (وقلة الضرب/الدين/الهجوم Kick/buzz/rush) من الإعطاء الوريدي للهروين والمورفين لأن مستقلاتهم تكون مشعولة مسقاً بالميثادون ويجب أن يكون الدواء الوريدي منافساً. يحدث الاعتماد ولكنه أقل وخامة من المورفين أو الهروين. ذكرت التقارير حدوث وفيات عند المدمنين الذين أدخلوا لبرامج إعطاء الميثادون كبديل ونُسب ذلك إلى تأثيرات قلبية وعائية لفعل مثبت للفشاء على نحو غير شبيه بالمورفين.

يشيع القىء بالميثادون (على الرغم من أنه أقل من المورفين) ولاسيما إذا كان المريض جوالاً ambulant، وتكون التهدة أقل.

يفيد الميثادون في السعال الوحيم.

ديامورفين (هروين) DIAMORPHINE (heroin)

خُلِقَ هذا الدواء على نحو جزئي semisynthetic أولاً من المورفين في مستشفى سان ماري في لندن St. Mary's Hospital, London في عام 1874. ثم أدخل كعلاج للسعال ولمعالجة إدمان المورفين عام 1898، ولقد نُسَ فيما بعد بأنه يشفي من إدمان المورفين ثم أصبح هو نفسه عاملاً مسبباً للإدمان.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يتحول الديامورفين (ثنائي أسيتيل المورفين) خلال دقائق في الجسم إلى المورفين و6- أحادي أسيتيل المورفين، المستقلب لكلا الدوائين، تنجم تأثيرات الديامورفين على نحو رئيسي من أفعال المورفين و6- أحادي أسيتيل المورفين على مُسْتَقْبَلَات M وبدرجة أقل على الكابا κ. يعطى الديامورفين حقناً ويمتلك عمراً نصفياً يعادل 3 دقائق. وعندما يعطى فموياً يخضع إلى الاستقلاب ما قبل المجموعي بالمرور الأولي ويصل

الأمريكية، التي منعت صناعة الديامورفين عام 1924، التي تعرضت بارتفاع مشكلة الإدمان، ولم تشجع بعد، عقب الخبرة بهذا الأسلوب في منع الكحول (1919 - 1933). لقد اتجهت الجهود العالمية عام 1953 لتحصيل حظر الديامورفين في الطب (لذا فإن أي ديامورفين، حيثما وُجد يُعدّ مخالفًا للقانون) وقد وافقت العديد من البلدان. ولم توافق المملكة المتحدة بسبب الإمدادات الشرعية legitimate supplies الطبية ولم تكن قد أدخلت بعد في القوات غير المشروعة illicit. (حيث بقيت متوافرة للاستعمال الطبي ولكنها لم تصدر). سوف يكون الحظر الآن عديم الجدوى pointless إذ إن الديامورفين المخالف للقانون متوافر بسهولة حول العالم.

البنتازوسين PENTAZOCINE

يقدم البنتازوسين غطاءً من التسكين يختلف عن المورفين. وربما يحجم تأثيره المُسكّن عن مو μ (التي يعطى المورفين التسكين من خلالها). ولذا يستطيع البنتازوسين أن يسبب متلازمة الامتناع عند المدمنين (تأثيرٌ مناهض)، ويستطيع أيضاً تخفيض الاعتماد السيكولوجي والفيزيائي (تأثيرٌ ناهض)، وقد يكون ذلك وحيماً. لم يبرهن على وجود محلول لفصل خصائص التسكين عن الخصائص المتبعة للاعتماد، كما كان الأمل في البدء. تتقارب نجاعته التسكينية من المورفين، ولكن فعاليته (وزناً لوزن) هي حوالي ثلث المورفين. مقارنة مع المورفين، ينتج البنتازوسين تفرجاً أقصر مدة للألم، وأقل اعتماداً (الذي يحدث بالتأكيد)، وينتج كذلك تأثيرات مُحاكِية للذهان، وهو أقل تخميداً للتنفس (يمكن أن يعاكس النالوكسون الخمود التنفسي بفرط الجرعة).

الخواص الدوائية Pharmacokinetics. يُستقلب البنتازوسين في الكبد بصفة أساسية ويفرغ أقل من 10% منه دون تبدل في البول (عمره النصفى 5 ساعات).

الاستعمالات Uses. يعطى البنتازوسين لتفريج الألم المعتدل إلى الوخيم، ويعطى أيضاً في الألم المزمن لأن مسؤوليته المخرصة للإدمان أقل من المورفين. يحدده تأثيره المزعج من

فقط المورفين (عمره النصفى 3 ساعات) ومستقبلاته إلى الدوران المجموعي. لذا يعد الديامورفين طليعة دوائية prodrug بالأساس. قد تحجم الفعالية الأكبر للديامورفين (1 ميلي غرام من الديامورفين تساوي 15 ميلي غرام من المورفين) عن مستقبلات 6- أحادي أسيتيل المورفين وإلى الاستعمال الشائع للمورفين كملفات sulphate وللديامورفين كديهيدروكلوريد.

الاستعمال Use. يستعمل الديامورفين طلياً من أجل الألم الحاد مثل احتشاء عضل القلب والألم المزمن مثل الرعاية الملطفة. يقدم الديامورفين تفرجاً أسرع للألم أكثر من المورفين لأنه أكثر ذوباناً في الشحم ويصل إلى الدماغ بسهولة أكبر. ومدة فعله مثل المورفين نفسه، وقد يسبب الغثيان وقص ضغط الدم بدرجة أقل من المورفين. الديامورفين أكثر ذوباناً من المورفين بدرجة مفيدة³³. إن كل ذلك ومع فعاليته الأكبر (دو نجاعة أكبر مع علاقته مع الوزن ولذلك يتطلب حجباً أصغر) جعلت الديامورفين ملائماً لإتيائه delivery تسريعاً تحت الجلد من خلال مسواق ذي محقنة syringe driver عندما يتطلب الضغط المستمر للألم في الرعاية الملطفة، ولا يمكن تحصيل ذلك بإعطاء المورفين فمياً enteral (فموي، شدقي buccal، تحاميل) (راجع التحكم بالتسكين عند المريض). يستعمل الديامورفين أيضاً لمعالجة السعال الوخيم (لعوق الديامورفين).

المعايرة Abuse. نعرف الآن أن الديامورفين (هيروين) هو الأكثر ماعلية potent من بين جميع الأفيونيات الحديثة للاعتماد. يعد أكثر فعالية من المورفين بالنسبة للأوزان weight-for-weight وهذا مهم في التهريب عبر المشروع illicit traffic للديامورفين لأنه يأخذ حيزاً أقل، تعدد الآن كل البلاد التي يصنع الديامورفين حتى لو كان للاستعمال الطبي مخالفة للقانون illegal.

إن البلد الأول الذي منع الديامورفين كعلاج بسبب الإدمان الدوائي الواسع الانتشار هو الولايات المتحدة

³³ الدوبنة في الماء: سلطات المورفين 1 في 21؛ هيدروكلوريد الديامورفين 1

فائدته.

الآثار الضائرة Adverse effects. تتضمن الآثار الضائرة لهذا الناهض الجزئي partial agonist: الغثيان، والقىء، والدوخة، والتعرق، وفرط ضغط الدم، والخفقان، وتسرع القلب، واضطراب الجهاز العصبي المركزي (شُمق، انزعاج، مُحَاكاه للذهان). يؤثر البنزازوسين على الجهاز القلبي الوعائي، فيرفع ضغط الدم الانقباضي والضغط الشرياني الرئوي ولا يستعمل في احتشاء عضل القلب.

فينازوسين Phenazocine هو ناهض ذو نجاعة عالية ولا سيما في المغص المراري لأنه يمتلك قدرة أضعف من الأفيونيات الأخرى في إحداث شنج مصرة أودي. قد يعطى تحت اللسان إذا كان المريض مصاباً بالقيء.

بوبرينورفين Buprenorphine هو ناهض جزئي ذو نجاعة عالية لمستقبل μ ومناهض لمستقبل κ . قد تشرح أفته العالية للمستقبل (تماسك الارتباط tenacity of binding) سبب معاكسة الخمود التنفسي جزئياً فقط بالنالوكسون، وقد يحتاج إلى منبه التنفس (موكسابرام Doxapram) في الجرعة المفرطة، أو للتنهوية الميكانيكية. يمتلك مسؤولية أقل في تحريض الإدمان والخمود التنفسي من الناهضات النقية، وتأثيره قليل على الجهاز القلبي الوعائي وربما لا يحرص على نشج مصره أودي. وعمره النصفي 5 ساعات، يعطى البوبرينورفين بالطريق الشدقي buccal (تحت اللسان) (200 - 400 ميكروغرام) أو عضلياً أو حقناً وريدياً بطيئاً (300 - 600 ميكروغرام). وهو مفيد كمسكن بسبب طول فعله (حوالي 6 ساعات) وقوة فعله، تعدد مسؤوليته عن الاعتماد قليلة، ويجب اجتناب إعطائه حقناً عند الأطفال وعند المصابين باضطراب نرزي.

ديكستروبروبوكسيفين Dextropropoxyhene يتشابه سيوياً مع الميثادون ويختلف عنه بأنه أقل تسكيناً، وأضعف كمضاد للسعال وأقل إحداثاً للاعتماد. تقارب فائدته المُسَكِّة الكوديين. يمتص البروبوكسيفين بسرعة من السبيل المعدي المعوي ويعادل عمره النصفي البلازمي 5 ساعات. قد تحدث

جرعته المفرطة سرعة في امتصاصه فيحدث توقف تنفس خلال ساعة ونقص ضغط الدم (قد يكون ناجماً عن فعل مثبت للغشاء أو فعلاً شبيه بالكينيدين مسبباً اضطراب في نظم القلب)، لذا يموت العديد من الأشخاص قبل الوصول إلى المستشفى. يعزز توليفه مع الكحول (شائع في التسميم الذاتي) الخمود السفسي. كثيراً ما يترك البروبوكسيفين مع الباراسيتامول (distalgesic, co-proxamol). يتأثر البروبوكسيفين مع الوارفارين ويعزز فعله المضاد للتخثر.

ديهيدروكوديين Dihydrocodeine (DF118) هو دواء أفيوسي المفعول منخفض النجاعة مع نجاعة شبيهة بالكوديين. يستعمل لتفريح الألم الحاد المعتدل والألم المزمن إما وحده أو كقرص مُركب (co-dydramol): الديهيدروكوديين 10 ملي غرام مع الباراسيتامول 500 ملي غرام). يسبب الديهيدروكوديين إطلاق الهيستامين ويجب عدم استعماله عند المرضى المصابين بفرط التفاعلية في المسالك الهوائية.

ميبتازينول Meptazinol هو ناهض جزئي ذو نجاعة عالية، ويمتلك أيضاً نشاطاً كولنياً مركزياً يضاف إلى تأثيره المُسَكِّين. يستعمل لتفريح الألم الحاد أو المزمن المعتدل، كما في التفريلد وما بعد الجراحة. لا يسبب الميبتازينول شقاً euphoria، ويبدو أن تأثيرات السحب لا تحدث عندما لا يستمر إعطاؤه. يبدو أنه لا يُحرض متلازمة السحب عند الأشخاص المعتمدين على الأفيون.

ترامادول Tramadol هو أفيوسي ذو أفعال إضافية، ويبدو أن أساسه في التأثيرات المُسَكِّية مشتق من توليفه (نسبياً ضعيف) مع فعل ناهض لمستقبلات μ ، وتثبيط القطب العصبوني للتورأدينالين، وتعزيز إطلاق السيروتونين. يمتص بسرعة من السبيل المعدي المعوي، يخضع حوالي 20% من الجرعة القموية إلى الاستقلاب بالمرور الأولي first-pass metabolism ويفرغ حوالي أقل من 30% من الجرعة دون تبدل في البول (عمره النصفي 6 ساعات). تقارب فعالية البيتيدين في تسكين الألم التالي للجراحة، وفعالية المورفين في الألم المعتدل المزمن.

إن الترامادول أقل إحداثاً للإمساك، وللخمود لتنفسي

Loperamid effect on the gut
تتضمن لوبيراميد
وديفنو كسيلات (الفصل 26).

المناهضات الأفيونية Opioid Antagonists

نالوكسون NALOXONE (باركان) (Narcan)

هو مناهض تنافسي نقي لجميع المُستقبلات الأفيونية، ولايسا مُستقبلات μ و κ ، لا يمتلك نشاطاً ناهضاً، يناهض النالوكسون كلاً من الأفيونيات الناهضة والمناهضة (على الرغم من أنه قد لا يكفي لمعاكسة تأثيرات فرط جرعة البوبرينورفين، إذ يكون ارتباط الدواء الأخير قوياً جداً مع المستقبلات). يُحرص على متلازمة الامتناع الحادة عند الأشخاص المعتمدين على الأفيون.

يُحضع النالوكسون للإطراح القوي ما قبل المجموعي عند ما يُبلع، لذا لا يستعمل بهذا الطريق، يظهر حوالي 70% من هذه الجرعة في البول على شكل مستقلات (عمره النصفى 75 دقيقة).

يعطى وريدياً ويسبب معاكسة الخمود التنفسي المُحدث بالأفيون خلال 1 - 2 دقيقة، يعكس التسكين وخمود الوعي بدرجة أبطأ. يعدّ التحسن الواسع الفوري في التنفس ذو قيمة تشخيصية لفرط جرعة الأفيون، ولكن قد تحدث استجابة عسيرة أو عدم استجابة بسبب عدم كفاية إعطائه أو تحدث بالبوبرينورفين (راجع ما سبق) أو تنتج عن نقص تاكسج دماغي أو انخفاض حرارة وخيم.

يفعل النالوكسون لحوالي الساعة بعد الحقن الوريدي لحوالي 100 - 200 ميكروغرام، على الرغم من أن تأثيره الدروي على الخمود التنفسي يكون مختصراً لعشرة دقائق. يفعل كمُسكن أفيوسي لمدة أطول من ذلك عموماً، يجب إعطاء بلعات وريدية أخرى من 100 ميكروغرام بفترات كل 2 دقيقة حتى تحدث تبدلات في التنفس، أو الحادثة أو الوعي التي تشير إلى الاستجابة، قد تعطى الجرعات اللاحقة حقناً عضلياً. قد يتطلب إعطاؤه تسرياً وريدياً مستمراً في البداية من 2.5 ميكروغرام/كيلو غرام/ساعة لأيام مع

ولإدمان. ذكرت التقارير حدوث التخليب، والاختلاجات والهلأوس والتاق anaphylaxis مع استعماله.

الديبيبانون Dipipanone هو أقل تهدئة وأقصر فعلاً من المورفين، يلائم في النوب الحادة من الألم مثل الألم الاحتراقي breakthrough في العلة الانتهازية (diconal وهو ييبانون مع سيكليزين cyclizine المضاد للقيء).

ديكستروميثورفان Dextromethorphan هو المصاوغ الميمن dextroisomer للفيوميمورفان الأفيوسي المسعمل كمضاد للسعال، مثل اكتيفيد Actifed، يستعمل الدواء الأخير للمعاقرة من قبل المدمنين.

الأفيونيات خلال الجراحة وبعدها

Opioids during and after surgery

ربما يفيد إعطاء جرعات صغيرة من الأفيونيات مع التحريض على إنقاص متطلبات جرعة الأدوية المستعملة خلال التخدير. من الأدوية المستعملة:

الفيتانيل Fentanyl (عمره النصفى 3 ساعات) ذو نجاعة أكبر من المورفين، يدوم التسكين حوالي 30 - 60 دقيقة (جرعة وحيدة) ويستعمل وريدياً. يعطى الفيتانيل أيضاً من أجل الألم الزمن وألم السرطان المعند على شكل لطخات لاصقة ذاتية self-adhesive patches حيث تطلق الدواء بما يقارب 25 ميكروغرام كل ساعة لمدة 72 ساعة. يعدّ الفيتانيل فعولاً جداً حيث قد تحتوي اللطخات التي تم التخلص منها discarded على كمية دوائية كافية لتكون خطيرة.

الألفاناتيل Alfentanil (عمره النصفى 1.5 ساعة) يعطى وريدياً. يقدم تسكيناً أعظماً خلال 90 ثانية ويدوم حوالي 5-10 دقيقة من جرعة وحيدة، يستعمل في العمليات القصيرة (المؤلة). ريميغيتانيل Remifentanyl يستقلب بسرعة، ليس في الكبد بل في الدم وبالإستراز النسيجية. جعلته مدة فعله القصيرة ملائماً بدرجة جيدة للتسريب الوريدي المستمر دون أن يسبب تراكماً.

الأفيونيات (اللامسكنة) من أجل التأثير المضاد لحركية

الأمعاء Opoids (nonanalgesic) for an antitmotility

الالتهاب غير الستيرويدي NSAIDs في الدرجة الأحف من الألم (راجع الفصل 15).

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Ashburn M A, Staats P S 1999 Management of chronic pain. *Lancet* 353: 1865–1869
- Besson J M 1999 The neurobiology of pain, *Lancet* 353: 1610–1615
- Billings J A 2000 Palliative care. *British Medical Journal* 321: 555–558
- Carr D B, Goudas L C 1999 Acute pain. *Lancet* 353: 2051–2058
- Cervero F, Laird J M A 1999 Visceral pain. *Lancet* 353: 2145–2148
- Chapman C R, Gavrin J 1999 Suffering, the contribution of persistent pain. *Lancet* 353: 2233–2237
- Goadsby P J, Lipton R B, Ferrari M D 2002 Migraine – current understanding and treatment. *New England Journal of Medicine* 346: 257–270
- McQuay H 1999 Opioids in pain management. *Lancet* 353: 2229–2232
- McQuay H, Moore A, Justins D 1997 Treating acute pain in hospital. *British Medical Journal* 314: 1531–1535
- Nurmikko T J, Nash T P, Wiles J R 1998 Control of pain. *British Medical Journal* 317: 1438–1441
- Portenoy R K, Lesage P 1999 Management of cancer pain. *Lancet* 353: 1695–1700
- Sneader W 1998 The discovery of heroin. *Lancet* 352: 1697–1699
- Woolf C J, Mannion R J 1999 Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353: 1959–1964

الأفيونيات التي تمتلك عمراً نصفياً طويلاً (ميثادون). يستعمل المالكسون أيضاً لمعكسة التأثيرات الأفيونية الرائدة بعد التسكين الجراحي أو بعد الولادة.

نالتريكسون Naltrexone (عمره النصفي حوالي 4 ساعات؛ مُستقلبه الفعّال 13 ساعة) شبيه بالمالكسون ولكنه أطول فعلاً مع فترة تأثير 1 – 3 أيام بحسب الجرعة. يمكن أن يستعمل فموياً للمساعدة في تأهيل المعاقين السابقين للأفيون ex-opioid abusers الذين تم امتناعهم تماماً (ما عدا ذلك فسوف يُعرض متلازمة امتناع حادة) يفشل المريض الذي يأخذ الأفيون بعد ذلك في الحصول على الشفق، على الرغم من أن النالتريكسون لا يقلص الاشتها craving كما يفعل الميثادون الناهض. يتطلب هذا الاستعمال اتقاء النالتريكسون بعناية والإشراف على الأشخاص.

الألم عند مُدمني الأفيون

Pain in opioid addicts

إن النيفوبام nefopam هو المُسكن اللاأفيوني المفيد في الألم عند مُدمني الأفيون (Acupan)، وهو ليس أفيوناً وليس مضاد التهاب لاستيرويدي. طرّز فعله غير مفهوم تماماً ولكن قد يكشف آليات أدريية وسيرورونية المفعول. وهو فعّال ضد الألم المعتدل. حيث يفتقر إلى مساوئ الأفيونيات (الإسك، الخمود التنفسي) وبتلك نجاعة أكبر من مُضادات التهاب اللاستيرويدي NSAIDs، يقدم كبديل. قد تستعمل مضادات

التخدير والإحصار العَصَبِي العَضَلِي

Anaesthesia and neuromuscular block

أو الحشيش cannabis. استطاع الجراحون إدخال التخدير العام ولأول مرة مع المشاورة الحريضة. ولقد بدأ حل مشكلة تخريض فقد الوعي السريع والمأمون والقابل للعكس لأي مدة رمنية مرغوبة عند الإنسان في عام 1840 فقط وذلك عندما أدخلت مواد معروفة بمدتها الطويلة بسرعة متلاحقة مثل أكسيد النيتروز nitrous oxide والكلوروفورم.

لقد كانت التفاصيل المحيطة بالاستعمال الأولي للتخدير الجراحي دفيئة النزاع المر على الأولوية المتبعة لمحاولة أخذ براءة اختراع الأثير patent for ether كانت الأحداث الرئيسية المحيطة بذلك الزمن كما يلي:

- أعطى كلارك روشيسر، في نيويورك هام 1842 الأثير من أجل إخلع السنسي، ولكن هذه الحادثة لم تعرف كثيراً في ذلك الزمن.
- أدخل هوريس ويلز، طبيب أسنان في هارتفورد Hartford، في كونيتيكت Connecticut أو أكسيد النيتروز لإحداث التخدير خلال القلع الجراحي في عام 1844.
- أوضح ويليام مورتن في عام 1846 في أكتوبر/تشرين الثاني/ بنجاح الخصائص التخديرية للأثير.
- أنجز العالم روبرت ليستون في عام 1846 في 21 كانون الأول/ديسمبر/ العملية الجراحية الأولى في إكلترا تحت

عشبي يتصن مباتات بأذخاية solanaceous (طوانبات شبيهة بالهيوسين)، تطوعت والدته المسنة كمنطرح كان من المتوقع موتها قريباً. ولكن المعتبر أعطاه لزوجته. حيث وافق ثلاثتهم، بأنه يستطيع أن يجد روجة أخرى، ولكنه لا يستطيع أبداً أن يجد أمراً أخرى (Journal of the American Medical Association 1966 1970 10).

الملخص

عادة ما ينحصر إعطاء أدوية التخدير العام وأدوية الإحصار العصبى والعَضَلِي بالاختصاصيين المدربين. مع ذلك يُكْتَفَى غير الاختصاصيين برعاية الفترة المحيطة بالجراحة وسيستفيدون من فهم الأسلوب الذي تعمل فيه هذه الأدوية. يستعمل الأطباء من مختلف الاختصاصات التخدير الموضعي وقد نوقشت فارماكولوجيا هذه الأدوية بالتفصيل.

- التخدير (التبنيج) العام.
- فارماكولوجيا المُخْذِرَات (المُبنِجَات).
- المُخْذِرَات (المُبنِجَات) الاستنشاقية.
- المُخْذِرَات (المُبنِجَات) الوريدية.
- للمرخيات العَضَلِيَّة: الأدوية المُحصِرة للوَصَل العَضَلِي العصبى.
- المُخْذِرَات (المُبنِجَات) الموضعية.
- التسكين والتخدير للتوليدي.
- التخدير عند المرضى الذين تناولوا مسبقاً أدوية.
- التخدير عند المرضى والمسنين والأطفال؛ التهذنة في وحدات العناية المركزة.

التخدير (التبنيج) العام

General Anaesthesia

خضعت الجراحة حتى منتصف القرن التاسع عشر لسرعة هائلة لأقصى درجة. وقد فعل الجراحون أفضل ما يمكنهم للمرضى المروَّعين باستعمال الكحول والأفيون، أو الهيوسين¹

¹ عُنى مخترع ياهسى حوالي عام 1800 أن يحتمر نجاعة التبنيج لمريح

ربما تقسم الفترة المحيطة بالجراحة إلى ثلاثة أطوار phases وسوف تحدد كل من هذه العوامل اختيار الأدوية المعطاة:

- قبل الجراحة يقيم ما يلي:
- الحالة الجسدية والنفسية للمريض.
- أي علة داغلة intercurrent illness [أي المرض الذي يحدث أثناء الإصابة بمرض سابق].
- العلاقة مع أي معالجة دوائية موجودة.
- قد يؤثر كل ذلك على اختيار الأدوية.
- أثناء الجراحة قد يتطلب تقديم الأدوية لتحقيق ما يلي:

- فقدان الوعي.
- التسكين.
- الارتخاء العضلي عند الضرورة.
- التحكم بضغط الدم وسرعة القلب والتنفس.
- بعد الجراحة تؤدي الأدوية دوراً في:
- معاكسة الإختصار العصبي العضلي.
- تمرير الألم والتعبان والقيء.
- المناظر الأخرى التالية للجراحة التي تتضمن الرعاية المركزة.

غالباً ما يأخذ المرضى مسبقاً أدوية تؤثر على الجهاز العصبي المركزي والجهاز القلبي الوعائي وtheme احتمال كبير للتأثر مع أدوية التخدير.

تعد الطرق التي تعطيها أدوية التخدير للتحكم بالتهوية والأكسجة بالغة الأهمية، وهي خارج نطاق هذا الكتاب.

قبل الجراحة (التمهيد للتخدير)

Before Surgery (Premedication)

إن الغايات الرئيسية هي تحقيق ما يلي:

- إزالة القلق والنسابة Anxiolysis and amnesia لابد أن يتوجه المريض الذين سيخضعون للعملية الجراحية، ولكن ينقص قلقهم بطمأننتهم وبالشرح الواضح لما هو متوقع. يفرز المريض القلقين بشدة الكثير من الأدرينالين (إبيفرين) من لب

• أدخل جيمس سيمسون الأنثر عام 1847، وهو أستاذ في القبالة في جامعة أدنبرة الكلوروفورم لتفريغ ألم المحاض.

أما التطور الهام التالي للتخدير فقد حدث في القرن العشرين حيث ظهرت أدوية جديدة كأدوية التخدير العام الأولية والأدوية المساعدة (مُرَخِيات عضلية) والأجهزة الجديدة والخبرة السريرية في جعل التخدير المطول مأموناً مما تحول الجراحين لزيادة مجاهمهم. ولم تعد مدة الجراحة وغطائها تُحددان من خلال قدرة المريض على تحمل الألم.

مراحل التخدير العام

STAGES OF GENERAL ANAESTHESIA

يقسم التخدير الجراحي كلاًسيكياً إلى أربعة مراحل هي:

التسكين analgesia، والمهذيان delirium، والتخدير العام (مقسم إلى أربع مستويات) والمثلل اللبسي (البصلي) medullary paralysis (بالجرعة المفرطة). وضعت العملية التدريجية لهذه المراحل عندما أعطي الأنثر ether للمرضى غير المحصرين للتخدير وكانت عملية بطيئة مزعجة. ولقد ترك الأنثر الآن، وإن سرعة التحريض بالعوامل الاستنشاقية العصرية أو أدوية التخدير الوريدية جعلت الوصف التفصيلي لهذه المراحل المنفصلة زائلاً عن الحاجة.

يتطلب التخدير المتوازن الجراحي (التنويم مع التسكين والارتخاء العضلي) بدواء مفرد single drug يتطلب جرعات عالية حيث تحدث تأثيرات ضائرة مثل الإفاقة البطيئة المزعة وخمود الوظيفة القلبية الوعائية والتنفسية. تستعمل في الممارسة العصرية أدوية مختلفة لتحقيق كل غرض، وبذلك تضاعلت التأثيرات الضائرة.

² كان مريدريك تشرشل، كبير خدم شارع هلمري، ذا ساق بترت في مستشفى جامعة الكلية في لندن، بعد 28 ثانية من برع ساقه، كانت هناك ضرورة لمهارة التعويض عن نقص المنجحات، استدار روبرت ليستون لطلاب المراقبين وقال، هذه "عدسة أمريكية yankée dodge"، في تلك الليلة حُلَّه جراح في منسرك محصور سيدتين Merrington W R 1976 University College Hospital and Hospital and its Medical School: A History Heinemann, London

والشراب، وفي الأثلوث الثالث من الحمل، وعند المصابين بقصور المصرة المعدية المريضة مثل الفتق الحجابسي. قد تعطى جرعة مفردة من مُضاد الحموضة مثل سيترات الصوديوم sodium citrate قبل التخدير العام لاستبدال الحمض المعدي عند ذوي الاختطار العالي. وثمة بديل أو داعم لهذا الاستبدال، إذ ينقص مُحصِر مستقبلية H_2 مثل الرانيتيدين ranitidine أو مثبط مضخة البروتون مثل الأوميبرازول emeprazole حجم الإفراز المعدي بالإضافة إلى الحموضة. يعجل الميتوكلوبراميد metoclopramide على نحو مفيد من تفريغ المعدة ويزيد توتر المصرة المريضة السفلية ويفيد كمضاد للقيء.

أثناء الجراحة During surgery

الغاية هي التحريض على فقد الوعي والتسكين والارتقاء العضلي. يُطلب الارتقاء العضلي الشامل (الشلل) في بعض الإجراءات الجراحية كما في الجراحة داخل البطن ولكن يمكن أن تنجر معظم الجراحات بدون الإخصار العصبي العضلي. يتضمن التخدير العام النموذجي ما يلي:

• التحريض Induction

1. الوريدي عادة: الأكسجة المسبقة التي تتبع بجرعة صغيرة من مركب أفيوني مثل فنتانيل fentanyl أو ألفيتانيل لتحقيق التسكين والتهديّة، ويسع بالبروبوفول propofol والأشيع استعمال الثيوبنتال أو الإيتوميدات لإحداث التخدير ويصان patency المسلك الهوائي بالمسلك الهوائي القموي والقناع الوجهي، أو القناع الخنجري للمسلك الهوائي (LMA) أو الأنبوب الرغامي. يتطلب إقحام الأنبوب الرغامي إحداث الشلل بالمُحصِر العصبي العضلي ويكتنف وجود اختطار من الشفط الرئوي لحتويات المعدة القسدية regurgitated أو من الدم.
2. التحريض الاستشافي قلما يجري بالسيوفلوران sevoflurane. يستعمل عادة عند الأطفال، ولاسيما إذا كانت الإتاحة الوريدية intravenous access صعبة، وعند المختطرين بانسداد المسلك الهوائي العلوي.

• المُداوِمَة (الصيانة) maintenance

1. كثيراً ما يعطى أكسيد النيتروز nitrous oxide

الكَظَر وهذا يجعل بعض المرضى أكثر عرضة لاضطراب النظم القلبي، كانت تعطى المهدئات في السابق تمهيداً للتخدير على افتراض أن جميع المرضى يخضعون للجراحة. ولقد تعمرت هذه الممارسة كثيراً بسبب ازدياد نسبة العمليات التي تنجر كحالات يومية والتميز بأن التهديّة الممهدة للتخدير يُحتفظ بها للقلقين على وجه الخصوص أو المرضى الذين سيخضعون لجراحة كبرى.

تعطى البنزوديازيبينات مثل تمازيبام temazepam (30 - 10 ميلي غرام للبالغين) لإزالة القلق والنسابة في الفترة قبل الجراحة مباشرة.

التسكين Analgesia يستطب التسكين للمريض المتألم في الفترة السابقة للجراحة أو تعطى بأسلوب تداخلي pre-emptively للوقاية من الألم التالي للجراحة. يعالج الألم السابق للجراحة بالأفيويات حقناً مثل المورفين. كثيراً ما تعطى مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية والباراسيتامول فموياً قبل الجراحة للوقاية من الألم التالي للجراحة بعد الجراحة الصغرى. يُضاف إلى هذه الأدوية في الجراحة الصغرى أو الكبرى دواء أفيوني المفعول قبيل نهاية الجراحة.

تجفيف المفرزات القصية واللعابية Drying of bronchial and salivary secretions قلماً نلجأ إلى تجفيف المفرزات القصية واللعابية باستعمال الأدوية المُضادة للمُسكارين لتثبيط الجهاز العصبي اللاودي في هذه الأيام. وثمة استثناءات تشمل المرضى الذين يتوقع أن يتطلّبوا تنبياً بصرياً أليافياً fibreoptic يقطاً، أو الذين يخضعون للتظير القصبي. يعد الغليكوبيريونيوم glycopyrronium مُضاد المُسكارين المختار ويعدّ الأتروبين واهيوسين دوائين يديلين لهذه الغاية.

التوقيت Timing يعطى دواء التمهيد للتخدير قبل الجراحة بحوالي ساعة واحدة.

المحتويات المعدية Gastric contents. قد يسبب الشفط الرئوي لحتويات المعدة التهاباً رئوياً وخيماً. ويتعرض المرضى لاختطار الشفط aspiration عندما تكون معدتهم مليئة كما في اسداد الأمعاء، وعند الاستهلاك الحديث للطعام

Postoperative الغثيان والقيء التاليان للجراحة
 nausea and vomiting (PONV) هما شائعان بعد فتح البطن laparotomy وفي الجراحة الكبرى المتعلقة بطب النساء مثل استئصال الرحم بطريق البطن. ينقص اليوبوفول propofol كثيراً جداً حدوث الغثيان والقيء التالي للجراحة (PONV)، وقد يساعد السيكليزين cyclizine والمتوكلوبراميد metoclopramide والأوندانسترون ondansetron.

بعض الطرق الخاصة

SOME SPECIAL TECHNIQUES

التخدير التفارقي Dissociative anaesthesia هو حالة تسكين عميقة مع فقد الذاكرة التقدمي anterograde amnesia مع تنويم أدنى وتبقى العيان خلاله مفتوحتين (راجع الكيتامين). يفيد ذلك على نحو خاص عندما تكون المعدات العصرية ناقصة أو عندما يكون الوصول للمريض محدوداً كما في الحوادث الكبرى أو ساحات المعركة.

التهدئة والنسابة Sedation and amnesia توفر دون تسكين بحقن الميدازولام midazolam وريدياً i.v. أو بدرجة أقل شيوفاً هذه الأيام بالديازيبام diazepam، يمكن استعمال هذه الأدوية منفردة من أجل الاجراءات المسبة للانعراج الخفيف مثل التنظير الداخلي endoscopy وفي التخدير الموضعي عندما يتوقع الكثير من الألم، كما في نزع أسنان العقل المنحشرة impacted wisdom teeth. تسبب البنزوديازيبينات فقد الذاكرة التقدمي لكن لا تسبب فقد الذاكرة الرجوعي retrograde amnesia، يبقى المريض المهذأ بالتعريف sedated مستجيباً ومتعاوناً. (لوصف العام للبنزوديازيبينات والمناهض التنافسي فلومازينيل flumazenil راجع الفصل 19).

يمكن أن تسبب البنزوديازيبينات حموداً تنفسياً وانقطاع النفس ولاسيما عند المسنين وعند المصابين بقصور تنفسي. يعد توليف المركب الأفيوني مع البنزوديازيبين خطيراً على نحو خاص. إذ تخمد البنزوديازيبينات المنعكسات الحنجرية وتضع المريض باحتمار استنشاق المفرزات القموية أو الخطام السني.

والأكسجين، أو الأكسجين والهواء، مع عامل طيار مثل الايزوفلوروان isoflurane أو السيفوفلوران. ويعطى عند الحاجة جرعات إضافية من مُحصر عصبي عضلي أو مركب أفيوني المفعول.

2. قد يستعمل اليوبوفول propofol تسريعاً وريدياً متزاملاً لصيانة التخدير. لقد أصبحت هذه الطريقة من التخدير الوريدي الشامل total intravenous anaesthesia أكثر شعبية لأن الإفاقة قد تكون أفضل مما هي بعد التخدير الاستنشافي.

إن الإحصار العصبي المحيطي مع التخدير الموضعي أو إحصار المحور العصبي مثل النخاع أو فوق الجافية يقدم تسكيناً ملائماً أثناء العملية وارتخاء عضلياً. تقدم طرق التخدير الموضعية هذه تسكيناً ممتازاً تالياً للجراحة.

بعد الجراحة After surgery

يجب أن يضمن تقتني التخدير (الخذاة) anaesthetist زوال تأثيرات العوامل المُحصرة العصبية العضلية والحمود التنفسي المحرض بالمركب الأفيوني أو المعاكسة بدرجة كافية بالمُناهض antagonist، يجب أن لا يترك المريض منفرداً حتى استرداد الوعي، مع استرداد المنعكسات الدفاعية، والدوران المستقر.

تفريج الألم Relief of pain يمكن بعد الجراحة بطرق عديدة. يقدم التسريب فوق الجافية epidural لمزيج من مخدر موضعي مع مركب أفيوني تفريجاً ممتازاً للألم بعد الجراحة الكبرى كما في فتح البطن. يفرج الألم المعتدل أو الوخيم بالإعطاء المتقطع للمورفين حقناً من قبل الممرضة أو من قبل جهاز مراقبة المريض patient-controlled system، ولكن ثمة اختطار من الغثيان والقيء والتهدئة والحمود التنفسي. ستقدم الإضافة المنتظمة للباراسيتامول أو لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية تفريجاً للألم وتنفص من متطلبات المورفين. يمنع استعمال مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs عند وجود تاريخ لتقرح معدي معوي أو حريان دموي كلوي منقوص.

تقييم العوامل المُبتَجة

ASSESSMENT OF ANAESTHETIC AGENTS

تقارن نجاعة العوامل الاستنشاقية بقياس التركيز الأدنى (MAC) للأوكسيجين المطلوب للوقاية من الحركة التي قد تحدث استجابة للشق الجلدي الجراحي المعياري عند 50% من الأشخاص. ينقص التركيز السنحي الأدنى للعامل الطيار عندما يعطى مشتركاً مع أكسيد النيتروز.

المُخدّرات (المُبتَجات) الإستنشاقية

Inhalation anaesthetics

المُبتَجات المفضلة PREFERRED ANAESTHETICS

إن العوامل الإنشاقية المفضلة هي التي تمتلك الحد الأدنى من الفعل المهيح بدرجة أدنى وغير القابلة للاشتعال وتتضمن أكسيد النيتروز والهيدروكربونات المفلورة مثل ايزوفلوران isoflurane.

الحرائك الدوائية (السوائل الطيارة والغازات)

PHARMACOKINETICS (VOLATILE LIQUIDS, GASES)

يرتبط مستوى التخدير مع توتر (الضغط الجزئي) للدواء المُبَيج في نسيج الدماغ ويعتمد هذا على سلسلة تطورات المسرج التوتر من إثناء ضغط جزئي مرتفع إلى الأساخ ويتناقص عمر الدم إلى الدماغ والأنسجة الأخرى. يعتمد هذا المدروج على المعاملات الذوبانية دم/غاز ونسج/غاز، بالإضافة إلى التهوية السخية وجريان الدم للعضو.

يقدم المُبَيج الشديد الذوبان في الدم، أي، المُبَيج ذي معامل التقاسم partition coefficient دم/غاز العالي، تحريضاً بطيئاً مع إحكام عمق التخدير. لأن الدم يفعل كمخزن store للدواء بحيث لا يتمكن الدواء من دخول الدماغ بسهولة حتى يحتل المخزن الدموي. يمكن الحصول على التحريض السريع بزيادة تركيز الدواء المستنشق منذ البداية وإحداث فرط تهوية للمريض.

تقدم الأدوية التي تمتلك ذوبانية منخفضة في الدم (أي معامل تقاسم دم/غاز منخفض) (أكسيد النيتروز، سيفوفلوران)

انتونوكس Entonox هو مزيج مؤلف من أكسيد النيتروز والأوكسيجين 50:50، يتنفس من قبل المريض باستعمال الصمام المطلوب. يفيد بصفة خاصة في البيئة ما قبل المستشفى وللإجراءات الوجيزة مثل تخدير الأطراف.

فارماكولوجيا المُخدّرات (المُبتَجات)

Pharmacology of anaesthetics

تعمل جميع المُبتَجات الناحمة وريدياً أو استنشاقاً لأن هذه الطرق تسمح بتحكم أقرب تراكيزها الدموية ومن ثم بتأثيرها على الدماغ.

طرز الفعل MODE OF ACTION

تعمل المخدّرات (المبتجات) على الدماغ وبدرجة رئيسية على الجملة التنشيطية الشبكية للدماغ المتوسط. إن العديد من المُبتَجات ذوّاب بالشحم lipid soluble ولها علاقة جيدة بين هذا الذوبان والفعالية التخديرية (فرضية أوفرترن ماير Overton-Meyer) حيث يميل العامل الأكثر ذوباناً بالشحم ليكون أكثر فعالية تخديرية. ولكن غير واضحة هذه العلاقة، لأن بعض عوامل التخدير غير ذوّابة بالشحم بينما تكون العديد من المواد الذوّابة بالشحم غير مُخدّرة. كان الاعتماد الشائع حديثاً بأن المقر الرئيسي لفعل المخدّرات العامة هو الغشاء العصبوني الشحمي المزدوج الطبقة bilayer. أما المنظر الحالي فهو أن نشاطها التخديري ناجم عن التأثير مع مستقبلات بروتينية. ثمة العديد من طرز الفعل الممكنة، ولكن الآلية المركزية لفعل المُبتَجات الطيارة volatile anaesthetics يعتقد بأنها تشط لحمض الغاما أمينوبوتيرك (GABA_A) ومستقبلات الغليسين. تفتح الناهضات في هذه المستقبلات قناة الكلوريد الأيونية ولذا تندفق أيونات الكلوريد إلى داخل العصبون مما ينتج عنه فرط استقطاب hyperpolarisation. يمنع ذلك انتشار propagation الدفعات العصبية وتجعل المريض فاقداً للوعي. تزيد بعض المُبتَجات العامة من زمن فتح قنوات الكلوريد بينما تزيد المُبتَجات الأخرى من تواتر فتح قناة الكلور.

مع ذلك إثارة عابرة، وكما في كل العوامل. نادراً ما يزيد زمن الإفاقة عن 4 دقائق وحتى بعد الإعطاء المطلوب.

المساوئ Disadvantages. يعد أكسيد النيتروز غازي الثمن وصعب النقل. يجب أن يستعمل بالمشاركة مع مُنبِحات أقوى ليتيح تخديراً جراحياً كاملاً.

الاستعمالات Uses. يستعمل أكسيد النيتروز لصيانة التخدير الجراحي بتوليفه مع العوامل المُنبِحة الأخرى مثل الإيزوفلوروان أو البروبوفول والمخدرات العضلية إذا تطلب ذلك. يقدم الانتونوكس entonox تسكيناً في الممارسة التوليدية، وفي التخدير العلاجي الإسعافي للإصابات وأثناء المعالجة التالية للحرجة.

الجرعة والإعطاء Dosage and administration. يجب أن يُمزج أكسيد النيتروز دائماً لمُدَاوَمَةِ التخدير مع 30% من الأكسجين، ويمزج 50% من أكسيد النيتروز مع 50% من الأكسجين للتسكين الذي يكون كافياً عادة

موانع الاستعمال Contraindications. يتمدد هذا الغاز في أي حيز مغلق قابل للتمدد، والذي يمتلئ بالهواء خلال إعطاء أكسيد النيتروز الذي يتحرك إليه من الدم. لذا يمنع استعماله عند المصابين بتجمعات واضحة من الهواء في الجنبه pleural، وفي الأحياز التأمورية pericardial والصفاقية، وفي انسداد الأمعاء والانصبام الشرياني الهوائي، وفي مرض تخفيف الضغط، وداء المسلك الهوائي المسد للزمن الوخيم، وفي التفاف emphysema. يسبب أكسيد النيتروز تبدلات في الضغط في الأحياز المغلقة وغير انطاوعة مثل الأذن الوسطى والجيوب الأنفية والعين.

الاحتياطات Precautions. يعد استمرار إعطاء الأكسجين ضرورياً أثناء الإفاقة ولاسيما عند المرضى المسنين (راجع التأكسج الانتشاري).

التأثيرات الضائرة Adverse effects. يزداد وقوع الغثيان والقيء مع مدة التخدير. يتداخل أكسيد النيتروز مع تخليق الميثيونين methionine، والديوكسي تيميدين deoxythymidine والدنا DNA. يمكن أن يسبب التعرض للأكسيد

تخريضاً سريعاً للتخدير لأن مخزن الدم يكون صغيراً ويتوافر الدواء ليمر إلى الدماغ فوراً.

يأخذ الدم العامل المُنبِج (الدواء) على نحو انتقائي وسريع أثناء تخريض التخدير وينتج عن ذلك فقدان الحجم من الأسناخ ومن ثم جريان العامل إلى الرئتين الذي يكون مستقلاً عن النشاط التنفسي، عندما يقطع المُنبِج يحدث العكس ويتحرك من الدم إلى الأسناخ. يُعتقد في حالة أكسيد النيتروز nitrous oxide بأن 10% من حجم الرفير قد يخفّض تركيز الأكسجين السنجي بدرجة هامة، ولذا يحدث نقص تأكسج خفيف ويدوم لأكثر من 10 دقائق، وعنى الرغم من أنه غير مؤذ فقد يعدّ عاملاً في توقف القلب عند المصابين بنقص الاحتياط الرئوي والقلبي ولاسيما عندما يعطى الغاز بتركيز عال ومطول، ولاسيما عندما يكون التدفق غزيراً ولذا يجب إعطاء الأكسجين لمثل هؤلاء المرضى خلال الدقائق الأخيرة من التخدير ومبكراً في الفترة التالية للتخدير. تحدث ظاهرة نقص التأكسج الانتشاري diffusion hypoxia بجميع المُنبِحات الغازية، ولكن بصفة بارزة بالعازات اللاذوبة نسبياً في الدم، حيث تنتشر للخارج بسرعة عندما يتوقف إنشاق الدواء، مثلاً في التخريض الأسرع والإطراح الأسرع. يعد أكسيد النيتروز قادراً في هذا المجال لأنه يستعمل بتركيز تصل حتى 70%. ستتشر العوامل العالية الذوبان في الدم للخارج ببطء شديد أي تكون الإفاقة والتخريض أبطأ ولذا يعد التأكسج الانتشاري غير هام.

أكسيد النيتروز NITROUS OXIDE

هو غاز حلو قليلاً (1844) غير قابل للاشتعال والانفجار. ينتج تخديراً خفيفاً دون حمود واضح للتنفس، والمركز المحرك للأوعية ويحقق بذلك صيانة التوتر الطبيعي للأكسجين.

الميزات Advantages. يقص أكسيد النيتروز من الحاجة إلى العوامل الداخلية المُنبِجة الأكثر فعالية والأكثر سمية. ويمتلك فعلاً مسكناً قوياً، قد يؤدي استنشاق 50% من أكسيد النيتروز في الأكسجين entonox إلى تأثيرات شبيهة للجرعات المعيارية للمورفين. يكون التخريض سريعاً وساراً وقد يحدث

النيتروز لأكثر من 4 ساعات تبدلات ضخمة الأرومات في نقي العظام. بسبب تعرض هيئة المستشمى المطول والمتكرر إضافة للمرضى فقد يترافق ذلك مع خمود نقي العظم واحتطار ماسخ، تستعمل أجهزة كاسحة scavenging systems للتخفيف من التراكيز المحيطية في غرفة العمليات operating theatre.

التأثير الدوائي Drug interactions. إن إضافة مريح 50% من أكسيد النيتروز/الأكسجين إلى مَبْنَجٍ إِنْشَاقِيٍّ آخر ينقص الجرعة المطلوبة (التركيز السنخي الأدنى، MAC) للأخير إلى حوالي 50%.

التخزين Storage. يكون إمداد أكسيد النيتروز تحت الضغط ضمن إسطوانات يجب أن تُصان بدرجة 25° مئوية. تتوافر إسطوانات ما قبل المرج التي تحتوي 50% من الأكسجين و 50% من أكسيد النيتروز entonox للتسكين. تفصل هذه البنى بدرجة 7° مئوية، يجب أن يضمن في هذه الحالة المزج الكافي قبل الاستعمال.

المخدرات (المَبْنَجَات) الهالوجينية

HALOGENATED ANAESTHETICS

يعد الهالوثان HALOTHANE أول عامل هالوجيني استعمل على نطاق واسع، ولكن حل محله في العالم المنظور الإيزوفلورون والسيفوفلورون. نقدم هنا الوصف التفصيلي للإيزوفلورون والعوامل الأخرى بقدر ما تختلف عنه. أما التركيز السنخي الأدنى لبعض العوامل الطيارة فهو:

- إيزوفلورون Isoflurane 1.2%
- اينفلورون Enflurane 1.7%
- سيفوفلورون Sevoflurane 2.0%
- هالوثان Halothane 0.74%

الإيزوفلورون Isoflurane

هو سائل طيار عديم اللون غير قابل للاشتعال بالتركيزات التخديرية الطبيعية وغير ذواب نسبياً ويمتلك معامل دم/عاز أقل من الهالوثان أو الاينفلورون، الذي يسمح بالإحكام السريع لعمق التخدير. يمتلك رائحة لادعة نسب تهيح

للقصات مما يجعل التحريض الإنشافي مزعجاً. يستقلب الإيزوفلورون بدرجة أدنى (0.2%) ولا تتعلق منتجات تعطله مع السمية التخديرية.

التأثيرات التنفسية Respiratory effects. يسبب الإيزوفلورون خموداً تنفسياً: تزداد سرعة التنفس، وينقص الحجم المدي tidal volume، وكذلك ينقص الحجم بالدقيقة minute volume. تنقص استجابة التهوية إلى ثنائي أكسيد الكربون. ومع أنه يهيج المسالك الهوائية العلوية فهو موسّع للقصبات.

التأثيرات القلبية Cardiovascular effects. تسبب التراكيز التخديرية للإيزوفلورون 1 - 1.5 من التركيز السنخي الأدنى MAC اختلالاً خفيفاً فقط في قلبية عضلة القلب وحجم النبضة، عادة ما يصان نفاذ القلب بواسطة منعكس يزيد من سرعة القلب. يسبب الإيزوفلورون توسعاً للأوعية المحيطية وتناقصاً في ضغط الدم. وهو لا يصيب التوصيل الأذيني البطيني ولا يحسس القلب تجاه الكاتيكولامينات. لا تزيد التراكيز المنخفضة من الإيزوفلورون (أقل 1 MAC) جريان الدم الدماغي ومن الضغط داخل القحف، ويصان التنظيم الذاتي الدماغي cerebral autoregulation. يعدّ الإيزوفلورون موسعاً فعالاً للأوعية وقد يسبب عَوْدَ توزع الدم بعيداً عن الباحة الناقصة الإرواء إلى الباحة الطبيعية الإرواء عند المصابين بتضييق الشريان التاجي. قد تسبب ظاهرة سرقة التاجي 'coronary steal' نقص تروية عضلية قلبية ناحية.

التأثيرات الأخرى Other effects. يرخي الإيزوفلورون العضلات الإرادية ويؤيد التأثيرات غير المزيلة للاستقطاب للمرخيات العضلية. يُحمد الإيزوفلورون نشاط مخطط كهربية الدماغ القشري ولا يحرض على نشاط كهربي شاذ أو اختلاجات.

سيفوفلورون Sevoflurane. هو مضاهي كيميائي للإيزوفلورون، يعد أقل المَبْنَجَات الطيارة ثباتاً من الناحية الكيميائية في الاستعمال الحالي. يستقلب حوالي 3% منه في

الجسم ويتذكر بالتماس مع ماصات ثنائي أكسيد الكربون، مثل جير الصودا soda lime. بسبب التفاعل مع جير الصودا تشكيل أثير فاينيلي (مركب A) الذي قد يكون ساماً للكلى. يعد السيفوفلوران أقل ذوباناً من الإيزوفلوران وتنفسه لطيف سار جداً، مما يجعله اختياراً ممتازاً للتخدير الإنشافي في التخدير ولا سيما عند الأطفال. تشابه التأثيرات التنفسية والقلبية الوعائية بالإيزوفلوران كثيراً.

إينفلوران Enflurane. هو مُصاوغ isomer بنيوي للإيزوفلوران أو أكثر ذوباناً من الإيزوفلوران. بسبب حموداً تنفسياً أكثر من باقي المُنجات الطيارة، ويعد فرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم hypercapnia حتمياً عند ذوي التنفس العفوي. بسبب حموداً قليلاً وعائياً أكثر من الإيزوفلوران ويترافق أحياناً باضطراب النظم القلبي. يستقلب 2% من الإينفلوران، وأما الإعطاء المطول أو استعماله عند المرضى المعرضين إنزيمياً فيولد بدرجة كافية فلوريداً حراً لا عضوياً من جريء الدواء فتسبب فشلاً كلوياً بولياً polyuric. ثمة بضع حالات من اليرقان والسمية الكبدية تترابط مع الإنفلوران ولكن وقوعها هو حوالي واحد من 2 - 1 مليون تخدير وتعد أقل مما هو مع الهالوثان.

ديسفلوران Desflurane. يمتلك معامل تقاسم دم/غاز الأقل كعامل تخديري ولذا يعطي تأثيراً سريعاً في بدء التأثير وتعديل التأثير. ولما كان يخضع لاستقلاب مهمل (0.3%) (0)، فإن إطلاق الفلوريد الحر اللاعضوي يكون بمدة الأدسى، تستعمل ميزته الحسنة هذه في التخدير المطول. يعد الديسفلوران طياراً جداً ولا يمكن إعطاؤه بالمبخرات الاعتيادية conventional vaporisers. له رائحة لاذعة ويسبب تهيج المسلك الهوائي إلى مدى يحدد من معدل إعطائه لتخريض التخدير.

الهالوثان Halothane. يمتلك أعلى معامل تقاسم دم/غاز من باقي العوامل المُنجة الطيارة، وتكون الإعاقة من التخدير بالهالوثان بطيئة بالمقارنة. يعد تنفسه لطيفاً وهو الخيار الثاني بعد السيفوفلوران لتخريض التخدير إنشافياً. يتقص الهالوثان نتاج القلب أكثر من باقي المُنجات الطيارة. يحسن القلب

للكاتيكولامينات وفرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم، يعد اضطراب النظم القلبي شائعاً ولا سيما التفارق الأذيني البطيئ، والنظم العقدي والانقباضية خارج البطينة. بسبب الهالوثان فرط الحرارة الحثيث عند الأشخاص المؤهين وراثياً.

يستقلب حوالي 20% من الهالوثان، ويخضع الإنزيمات الكبدية عند المرضى والحدارين anaesthetists والموظفين في غرفة العمليات. يحدث الضرر الكبدى بنسبة صغيرة من المرضى المعرضين. تتطور الحمى النموذجية خلال 2 - 3 أيام بعد التخدير وتشارك مع القهم (فقد الشهية)، والغثيان والقيء. يحدث اليرقان العابر ونادراً جداً الحر الكبدى المميت في الحالات الوخيمة جداً. يعد التهاب الكبد الوبحي مضاعفة للإعطاء المتكرر للتخدير بالهالوثان ونسبة حدوثه 1:50,000. ويتبع حساسية مناعية لمستقلب الهالوثان التأكسدي عند الأفراد المستعدين. إن هذه المضاعفة الخطيرة مع المساوي الأخرى للهالوثان وشعبية السيفوفلوران كتخريض إنشافي، أدت إلى التخلص من استعمال الهالوثان في العالم المتطور. ولكنه لا يزال شائع الاستعمال في أجزاء أخرى من العالم لأنه رخيص نسبياً.

الأكسجين في التخدير

OXYGEN IN ANAESTHESIA

يستعمل الإمداد بالأكسجين دائماً مع العوامل الإنشافية للوقاية من نقص التأكسج، حتى عندما يستعمل الهواء كحامل للغاز. عادةً ما يكون تركيز الأكسجين في الغازات التخديرية المستنشقة حوالي 30% على الأقل ولكن يجب عدم استعمال الأكسجين لفترات مطولة بتركيز كبيرة أكثر من الضروري للوقاية من نقص تأكسج الدم hypoxaemia. بسبب الإعطاء المطول والتراكيز التي تتجاوز 80% للأكسجين تأثيرات سمية على الرئتين، حيث يتحلى ذلك بتهيج خفيف تحت القلب يترقى إلى احتقان رئوي، ونضج exudation وانخماص atelectasis. بسبب استعمال الأكسجين بتركيز عالية غير ضرورية في الحاضنات تنسجاً ليعياً خلف العدسة وعمى دائم عند الحُدُج.

يكون إمداد الأكسجين تحت الضغط بأسطوانات حيث

يُبقى بحالة عازية. تستعمل في أغلب المستشفيات مُبَحرات عازلة لحزن الأكسجين على شكل سائل. يقدم هذا حجوماً ضخمة من الأكسجين الغازي وسوف تُمد جميع ماسورات الأكسجين بالمستشفى.

تلوث الجو في غرف العمليات

ATMOSPHERIC POLLUTION OF OPERATING THEATRES

لقد اشتهر بأن التلوث بالمُبَحرات الاستنشاقية يشكل خطراً على العاملين في غرفة العمليات. وثمة العديد من الدراسات الوبائية فيما يتعلق بازدياد التشوهات والاضطرابات والتهاب الكبد والسرطان عند العاملين في غرف العمليات. إن الاستعمال الحساس للتدابير الوقائية جعل الاحتطار مهماً، مثل الأنظمة الدائرية circle systems حيث تسمح بمرحان غازي طارح ومنخفض، وأنظمة الكَمَح (الكَمَس scavenging systems)، وتحسين تهوية العمليات. إن ازدياد الاستعمال الإجمالي للتخدير الوريدي (TIVA) والتخدير الناحي سوف ينقص من التلوث أيضاً.

المُخَدَّرَات (المُبَحِّجَات) الوريدية

Intravenous anaesthetics

يجب أن تعطى المُبَحِّجَات الوريدية من قبل المدربين على استعمالها فقط والذين لديهم الخبرة بالجمال الكامل لطرق تدبير المسلك الهوائي. بما في ذلك تنبيب الرغامى.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

تسمح المُبَحِّجَات الوريدية تخدير سريع جداً لأن تركيزها الدموي يرتفع بسرعة فتتولد بذلك محالاً تركيزاً حاداً (برجي steep) وتسرع من انتشارها إلى الدماغ. تعتمد سرعة النقل على ذوبانها في الشحم وعلى التركيز الشرياني للجزء غير المرتبط من الدم وغير المتأين nonionised. تحدث الإفاقة بعد جرعة مفردة تخديرية للمُبَحِّج الوريدي بسرعة عندما يعاد توزيع الدواء حول الجسم وينقص التركيز البلازمي. لا تتعلق الإفاقة من جرعة مفردة من المُبَحِّج الوريدي مع سرعة تعطيله الاستقلابي. ينجم عن الجرعات المتكررة

أو التسريبات الوريدية للمُبَحِّجَات باستثناء البروبوفول تراكمات كبيرة وإفاقة متأخرة. لقد أدت محاولات استعمال الثيوبنتال thiopental كمُبَحِّج وحيد في إصابات الحروب WWII casualties إلى وصفه على أنه الشكل المثالي لقتل المُرَحَمَة³. والممارسة الشائعة هي تخفيض التخدير وريدياً ومن ثم استعمال المُبَحِّج الطيار للصيانة. عندما يوقف إعطاء المُبَحِّج الطيار فإنه يطرح بسرعة عبر الرئتين ويسترجع المريض وعيه. تكون الإفاقة من البروبوفول سريعة حتى بعد تكرار الجرعات أو إعطائه تسريعاً. لقد أدت هذه الميزات إلى إحلال البروبوفول مكان الثيوبنتال كمُبَحِّج وريدي أكثر شعبية.

البروبوفول Propofol

يتوافر البروبوفول (2 - 6 داي انزوبروبيل فينول 2 - 6 disopropylphenol) كمستحلب 1% و2% حيث يحتوي زيت فول الصويا وفوسفاتيد البيض المنقى. يحدث تخفيض التخدير بحوالي 1.5 - 2.5 ميلي غرام/كيلوغرام خلال 30 ثانية بأسلوب لطيف وسار مع وقوع منخفض للحركات الاستثارية. يسبب ألماً عند الحقن ويُخلص من ذلك بإضافة الليدوكاين lidocaine 20 ميلي غرام لأمبولة ampoule البروبوفول. تكون الإفاقة من البروبوفول سريعة، ويعد وقوع الغثيان والقيء منخفضاً جداً عندما يستعمل البروبوفول كمُبَحِّج وحيد وكذلك تعد الإفاقة من التسريب المستمر للبروبوفول سريعة نسبياً. يتناقص التركيز البلازمي عند إيقاف التسريب بسرعة بسبب عودة التوزيع والتصفية الدوائية. إن المضخات ذات الحقنة الخاصة syringe pumps التي تضمن خوارزمية الحرائك الدوائية pharmacokinetic algorithms تسمح لتقسيم التخدير (الحدار) بانتقاء التركيز البلازمي المستهدف للبروبوفول (مثلاً 6 ميكروغرام/ميلي لتر لتخريض التخدير) بعد تسجيل تفاصيل المريض من عمر ووزن. تقدم هذه الطريقة من التسريب المضبط المستهدف target controlled infusion (TCI) طريقة ملائمة للتسريب الوريدي المستمر للبروبوفول.

³ Halford J J 1943 A critique of intravenous anaesthesia in war surgery. Anesthesiology 4: 67

antanalgesic وهو مُضاد اختلاج فعول. يقص سرعة الاستقلاب الدماغي لاستهلاك الأكسجين (CMRO₂)، مما يؤدي إلى تضيق الأوعية الدماغية ويصاحب ذلك تناقص في الجريان الدموي الدماغي وفي الضغط داخل القحف.

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system.
ينقص التيوبنتال التوتر الوعائي فيسبب نقص ضغط الدم وزيادة طفيفة مُعَاوِضة في سرعة القلب. قد تزيد خافضات ضغط الدم أو المدرات البولية التأثير الخافض لضغط الدم.
الجهاز التنفسي Respiratory system. ينقص التيوبنتال سرعة التنفس والحجم المدي.

ميثوهكزيتون Methohexitone. هو مركب من الباربيتورات شبيه بالتيوبنتال وعمره النصفي الانتهائي أقصر بكثير، منذ إدخال البروبوفول، فإن استعماله غالباً ما انحصر لتحريض التخدير من أجل المعالجة بالتخليج الكهربائي (ECT) electroconvulsive therapy. يقصر البروبوفول مدة النوبة وقد ينقص نجاعة المعالجة بالتخليج الكهربائي.

ايوميديات Etomidate. هو إيميدازول كاربوكسيلات حيث يصاع في مزيج من الماء والبروبيلين غليكول. يسبب الألم أثناء الحقن، والحركات العضلية الاستتارية شائعة أثناء تحريض التخدير. يحدث الغثيان والقيء بمعدل وقوع حوالي 20%. يسبب الايوميديات حموداً قشرياً كطرياً بتثبيط 11 - بيتا و 17 - بيتا هيدروكسيلاز ولذلك لا يستعمل تسرياً مطولاً. تسبب جرعات البلعة الوحيدة حموداً قشرياً كطرياً غير هام سريراً وقصيراً. وعلى الرغم من هذه المساوئ، يبقى استعماله شائعاً ولاسيما في التخدير الإسعافي لأنه يسبب حموداً قلبياً وعائياً ونقص ضغط الدم أقل من التيوبنتال والبروبوفول.

كيتامين Ketamine

الكيتامين هو مشتق فينيسيكليدينسي (محدث للهلوسة hallucinogen) ومناهض لمستقبلة⁴ NMDA. ينتج من جرعاته التخديرية حالة غيبوبة شبيهة بما يعرف بالتخدير

الجهاز العصبي المركزي Central nervous system.
يسبب البروبوفول حموداً قشرياً معتمداً على الجرعة ويعد مُضاداً للاحتلاج ويخمد المنعكسات الخنجرية أكثر من الباربيتورات لذلك يعد ميزة عند إدخال قناع المسلك الهوائي الخنجري.

الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system.
ينقص البروبوفول التوتر الوعائي فيخفف المقاومة الوعائية المجموعية والضغط الوريدي المركزي. تبقى سرعة القلب دون تبدل مما ينتج عنه انخفاض ضغط الدم إلى حوالي 70 - 80% من مستوى التحريض المسبق وتناقص صغير في نتاج القلب.

الجهاز التنفسي Respiratory system. يسبب التحريض بالبروبوفول، ما لم يوحد ببطء شديد، انقطاع نفس عابر. وثمة تناقص في الحجم المدي وازدياد في السرعة عند استئناف التنفس.

الاستقلاب Metabolism. يتقارن البروبوفول في الكبد مع الفلوكورونيد مما يجعله أكثر ذوباناً في الماء، ثم يظهر 88% منه في البول و2% في الرزاز.

الثيوبنتال (الثيوبنتون) Thiopental (thiopentone)

يعدُ التيوبنتال من الباربيتورات القصيرة الفعل جداً التي تخضع التخدير بسهولة، خلال وقت مرور الدوران من الدراع إلى الدماغ. تسمح جرعة التحريض المودجية 3 - 5 ميلي غرام بالتوزع السريع (عمره النصفي البدئي 4 دقيقة) وبالإفاقة السريعة بعد جرعة وحيدة. يكون العمر نصفي الانتهائي للتيوبنتال 11 ساعة وتؤدي الجرعات المتكررة أو التسريب المستمر إلى تراكم هام في الدهن ويطيل الإفاقة بدرجة كبيرة (يستقلب التيوبنتال) في الكبد. يكون وقوع الغثيان والقيء بعد التيوبنتال أعلى قليلاً مما هو بعد البروبوفول. يعد باهأ pH التيوبنتال 11 وينتج عنه ضرر موضعي كبير إذا تسرب extravasates. يسبب أيضاً الحقن العارض داخل الشريان إصابة خطيرة بعيداً عن مقر الحقن.

الجهاز العصبي المركزي Central nervous system.
لا يمتلك التيوبنتال نشاطاً مسكناً وقد يسبب فرط حس الألم

⁴ NMDA: N - ميثيل -D- أسبارتات.

التفارقى (مُدَّة، نساوة، تعارق، تسكين).

الميزات Advantages يدوم التخدير حتى 15 دقيقة بعد حقنة وحيدة وريدية ويتميز بتسكين عميق. قد يستعمل الكيتامين كمسكن وحيد في التداخلات التشخيصية وفي الجراحة الصغرى. وبصورة مختلفة عن باقي الأدوية التخديرية، يسج الكيتامين عادة تسرعاً قلبياً ويريد ضغط الدم ونساج القلب. ترفع هذه التأثيرات من شعبيته لتحريض التخدير عند المرضى المصدومين. تشارك التأثيرات العلبية الوعائية للكيتامين مع ازدياد التركيب البلازمي للنورأدرينالين (نوريبينفرين). لأن المنعكسات البلعومية والخنجرية تكون ذات اعتلال قليل، لذا قد يكون المسلك الهوائي airway معرضاً لاختطار أقل مقارنة مع باقي الطرق التخديرية. يعد الكيتامين موسعاً قصبياً فعولاً ويستعمل أحياناً لمعالجة التشنج القصبي الوخيم عند المرضى بالربو الذين يتطلبون تهوية ميكانيكية. (راجع التخدير التفارقى).

المساوى Disadvantages. لا يسبب الكيتامين ارتخاء عضلياً. إنه يزيد الضغط داخل القحف وفي باطن العين. قد يحدث الهلوس خلال الإفاقة (تفاعل الصحو emergence reaction) ولكن تكون أقل إذا استعمل الكيتامين فقط كعامل محرض تبعه مُسج إنشاقى اعتيادي. ينقص وقوع الهلوس بإعطاء البنزوديازيبين مُهيداً للتخدير وبعد الإجراء.

الاستعمالات Uses. يمكن أن تستعمل الجرعات تحت التخديرية للكيتامين لإعطاء مسكيناً للإجراءات المؤلمة القصيرة المدة أي قبل ضماد احروق والمعالجة الشعاعية وأخذ عينة النقي، والجراحة الصغرى لتقوم العظام orthopaedic. يستعمل الكيتامين في تحريض التخدير قبل إعطاء المُسجات الإنشاقية أو يمكن استعماله لكل من محريض التخدير وصيائه في المداخلات التشخيصية والجراحية ذات الديمومة القصيرة short-lasting والتي تتضمن الإجراءات السنبة التسي لا تتطلب ارتخاء عضلياً. وله قيمة خاصة عند الأطفال الذين يتطلبون مُسجات متكررة متواترة.

الجرعة والإعطاء Dosage and administration. يُنقص

التمهيد للتخدير بإعطاء الأتروپين atropine المفرزات اللعابية المنحة بتأثير الكيتامين وينقص البنزوديازيبين وقوع الهلوس hallucinations.

التحريض Induction الطريق الوريدي 1 2 ميلي غرام/كيلو غرام حقناً وريدياً بطيئاً على مدى 60 ثانية. تنتج جرعة من 2 ميلي غرام لكل كيلو غرام تخديراً جراحياً في خلال 1 - 2 دقيقة، وتدوم 5 - 10 دقيقة. الطريق العضلي: 5 - 10 ميلي غرام/كيلو غرام حقناً عضلياً عميقاً. سبب هذه الجرعة تخديراً جراحياً في خلال 3 - 5 دقيقة ويتوقع أن تلوم حتى 25 دقيقة.

المُدَاوَة (الصيانة) Maintenance تتبع التحريض، تعطى جرعات متسلسلة تعادل 50% من اجرعة الوريدية الأصلية أو 25% من الجرعة العضلية للوقاية من الحركة التسي تحدث استجابة للمنبهات الجراحية. تحدث حركات توترية رمعية tonic and clonic تشابه النوب seizures عند بعض المرضى، ولا تشير هذه الحركات إلى مستوى خفيف من التخدير أو إلى الحاجة لجرعات إضافية من المُسج.

تقدم جرعة 0.5 ميلي غرام/كيلو غرام عضلياً أو وريدياً تسكيناً ممتازاً وقد تكمل بجرعات أخرى من 0.25 ميلي غرام لكل كيلو غرام.

الإفاقة Recovery تتم العودة للوعي بالتدريج. قد تحدث تفاعلات الصحو مع الهذيان. ولكن ينقص وقوعهما بإعطاء البنزوديازيبين مُهيداً للتخدير أو بإحساب اضطراب المريض غير الضروري أثناء الإفاقة.

موانع الاستعمال Contraindications. تتضمن فرط ضغط الدم المعتدل إلى الوخيم، أو فشل القلب الاحتقاني أو قصة السكبة؛ التسمم الكحولي الحاد أو المزمن، أو الرضح الدماغى، أو الكتلة أو النزف داخل الدماغ أو أسباب أخرى ترفع الضغط داخل القحف؛ إصابة العين وازدياد الضغط داخل العين؛ الاضطرابات النفسية مثل الفُصام والذهانات.

الاحتياطات Precautions. يجب استعمال الكيتامين

الكورار curare الأكثر فتكاً لقتل الحيوانات لطعامهم⁵ بالإضافة لقتل الأعداء. وضع السيد بنجامين برودي Benjamin Brodie عام 1811 لطاحة من معجون الورا guinea pigs woorara على جروح الحزير العنسي ولاحظ بأن الموت قد يتأخر بفتح الرئتين عبر أنبوب يدخل إلى الرغامى. ومع ذلك لم يستمر حتى الإفاقة التامة، وقد اقترح إمكانية استعماله في الكزاز.

على الرغم من محاولات استعمال الكورار في أنواع الأمراض بما فيها الصرع والرقص وداء الكلب، فإن نقص المستحضرات النقية والمضبوطة معيارياً بالإضافة إلى غياب الطرق الملائمة للتنهوية الميكانيكية في حال حدوث الجرعة المفرطة، منعه من اكتساب مكان ثابت في الممارسة الطبية حتى عام 1942 عندما جرى التخلص من هذه الصعوبات.

تسبب الأدوية التي تفعل على الموصل العصبي العضلي myoneuro junction شللاً تاماً للعضلات الإرادية، ولذا تكون الحركة مستحيلة ويحتاج للتنهوية الميكانيكية. لا بد أن يكون المريض المصاب بالشلل بحالة تسكين كامل وفاقداً للوعي أثناء الجراحة⁶. ويندر جداً باستعمال طرق التخدير

⁵ تم استحصال الكورار، Curare من مصادر متعددة، ولكن كان أغلبها من *Chondrodendron tomentosum* كوندرودينرون تومنتوسوم. ذكر المكتشفان Humboldt و Bonpland في جنوب أمريكا (1799 - 1804) في تقريرهم بأن حلاصة لحاء bark كانت متركزة على شكل كتلة شبيهة بالقطران واستعملت كغلاطة للأسهم coat arrows. استدل على الفعالة من "الشجرة الأولى"، حيث لن يستطيع القرد الذي يضرب بالسهم ذي الغلاطة، أن يفر إلا مرة واحدة قبل موته. والشكل الممدد أكثر استعمال لإحداث شلل الحيوانات، وبذلك يمكن الإمساك بها سية. يعد ذلك مثالاً مكرراً للعلاقة بين الجرعة - الاستجابة.

⁶ أحدث تطبيق التوبوكورارين في الجراحة أثراً موعداً ليقرر على نحو نهائي أنه دواء يبدل الوعي. وهكذا تم التخلص من الشك في تجربة مفردة. وحدث شلل تدريجي عند شخص طبيعي (المعالج بالكورار curarised) بعد ترتيب تفاصيل ومضاعفات جهاز الاتصال، بعد 12 دقيقة من بدء تسريب الكورار، كان الشخص، الموصوع على التنفس الاصطناعي artificial respiration، يستطيع تحريك رأسه فقط. كان يشير بأنه غير مبرور، وكان عقله صافياً ولم يربح برز أنبوب داخل الرغامى. كان الاتصال ممكناً معه بعد 22 دقيقة، من خلال حركة خفيفة بالحاجب الأيسر، وكان الشلل تاماً بعد 35 دقيقة وفقد الاتصال المباشر. غُرز المسك الهوائي.

تحت إشراف طبيب سريري خبير بالتنبيب الرغامى tracheal intubation عندما يصبح ذلك ضرورياً. يجب أن يُراقب النض وضغط الدم بعناية، غالباً ما يتطلب إضافة مُسكّن أفيوني في الإجراءات الجراحية التي تسبب ألماً حشوناً.

الاستعمال في الحمل Use in pregnancy. يمنع استعمال الكيتامين في الحمل قبل الولادة، حيث يملك نشاطاً معجلاً للولادة oxytocic. يمنع استعماله أيضاً عند المريضات المصابات بالازعاج eclampsia أو مقدمات الارتعاج pre-eclampsia. قد يستعمل في المساعدة في الولادة المهبلية من قس خبير أو تقني التخدير. يلائم استعمال الكيتامين على نحو أفضل أثناء العملية القيصرية caesarean وهو أقل إحداثاً للحمود الجنيني والوليدي من باقي المنسجات.

المرخيات العضلية Muscle relaxants

الأدوية المُحصِّرة للموصل العصبي العضلي

NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS

يطلب العديد من الجراحات ولاسيما البطنية تقييد تقلص العضلات الإرادية التوتري والانعكاسي. يمكن أن ينجز ذلك بالتخدير العام العميق. أو بالحصار العصبي الناحي أو باستعمال أدوية مُحصِّرة للموصل العصبي. يسبب التخدير العام العميق حموداً قلبياً وعائياً ومضاعفات تنفسية وبطء الإفاقة. قد يصعب الإحصار العصبي الناحي أو يمنع استعماله مثلاً في حال وجود عيب إرقائي haemostatic defect. تسمح الأدوية الانتقائية المرخية للعضلات الإرادية مع الأدوية المُحصِّرة للموصل العصبي العضلي بالجراحة تحت تخدير عام خفيف مع التسكين، وتسهل أيضاً التنبيب الرغامى من التحريض السريع والإفاقة السريعة. ولكنها تتطلب تهوية ميكانيكية ومهارة تقنية. يجب أن تعطى العوامل المُحصِّرة للموصل العصبي العضلي فقط بعد تحريض المخدر.

لقد جذبت العوامل المُحصِّرة للموصل العصبي العضلي الملاحظة العلمية بسبب استعمالها في سُم السهام arrow poisons من قبل المواطنين في أمريكا الجنوبية، الذين استعملوا

العصبية مثل ذيفان المطثية الوشيقية *clostridium botulinum* toxin (راجع الفصل 20) وبعض السموم.

تتداخل الأدوية المستعملة سريرياً باليتين رئيسيتين مع الانتقال العصبي العضلي:

1. بالتنافس By Competition مع الأسيتيل كولين (أتراكوريوم atracurium سيزتراكوريوم، ميفاكوريوم، بانكورونيوم pancuronium، روكورونيوم rocuronium، فيكرورونيوم vecuronium). تعدّ هذه الأدوية مناهضات تنافسية للأسيتيل كولين. لا تسبب زوالاً للاستقطاب بذاتها ولكنها تخلص اللوحة الانتهائية من زوال الاستقطاب بواسطة الأسيتيل كولين. يحجم عن ذلك شلل رخو flaccid paralysis.

يمكن إحداث معاكسة هذا النمط من الحصار العصبي العضلي بالأدوية المضادة للكولينستيراز anticholinesterase مثل النيوسيجمين؛ الذي يقي من تخريب الأسيتيل كولين بواسطة الكولينستيراز المنطلق من النهايات العصبية مما يسمح بتعزيز تركيز الأسيتيل كولين، ومن ثم ينقص التأثير التنافسي للعامل المحصر.

2. يزوال استقطاب By depolarisation اللوحة المحركة الانتهازية (ساكساميثونيوم suxamethonium). تُفعل هذه الأدوية الناهضة مُستقبلة الأسيتيل كولين في اللوحة المحركة الانتهازية وتقلص العضلات الإرادية عند تطبيقها الأولى، ولما كانت لا تتخرب فوراً كما في الأسيتيل كولين، فإن زوال الاستقطاب يدوم.

ربما يتوقع أن زوال الاستقطاب المطول هذا قد ينجم عن بقاء العضلات متقلصة، ولكن الأمر ليس كذلك (ما عدا الدجاج). يبدل الإعطاء المطول للمُحصر المريع للاستقطاب إلى مُحصر تنافسي (مُحصر مزدوج). بسبب هذا الوضع غير المحدد، يفضل العامل المُحصر التنافسي لأي شيء ما عدا الإجراءات القصيرة.

المناهضات التنافسية

COMPETITIVE ANTAGONISTS

الأتراكوريوم Atracurium هو الوحيد الذي يُبدل في

العصرية والمراقبة أن يحدث الوعي خلال الإجراءات الجراحية للمريض المشلول عضلياً. يجب أن يُرصد في المملكة المتحدة التخدير العام الذي يستعمل عوامل طيارة بواسطة المختبرات analysers التي تقيس وتعرض نهاية التركيز المدي end-tidal concentration للعامل الطيار. لقد أدت الاهتمامات المضللة في السابق حول تأثير المُسبّحات الطيارة عند الولادة بالعديد من تقني التخدير لاستعمال قليل للعامل الطيار عند إجراء التخدير العام من أجل العملية القيصرية. كانت بعض الأمهات واعيات تحت هذه الشروط وعانين من الألم بينما كنّ مصابات بالشلل وكن غير قادرات على الحركة. على الرغم من ندرته هذه الأيام، فإن الخوف من الوعي تحت التخدير لا يزال السبب الرئيسي للقلق عند المرضى الذين ينتظرون الجراحة.

الآليات Mechanisms

عندما تمر دفعة impulse من العصب الحركي إلى عضلة إرادية تسبب إطلاق الأسيتيل كولين من النهايات العصبية في الفلج المشبكي synaptic cleft. تعمل ذلك المستقلات في اللوحة الانتهازية المحركة motor endplate وهي باحة متخصصة من الليف العضلي، فتفتح بذلك قنوات أيونية ion channels لممر لحظي للصوديوم الذي يربل الاستقطاب في اللوحة الانتهازية ويتدئ التقلص العضلي.

تتداخل العوامل المُحصرة للوصل العصبي العضلي المستعملة في الممارسة السريرية مع هذه العملية. ثمة مواد طبيعية قد تحول دون إطلاق الأسيتيل كولين في النهايات

كانت الأحفاد مرفوعة، ويوحى تخطيط النظم ألفا من مخطط كهربية الدماغ، بأن الرؤية والوعي كانا سريعين. تمت مساعدته بعد إفاقته بالبيوستغمين neostigmine، وأعاد الشمعس بأنه كان ساني الدم في كافة الأنحاء، وأكد ذلك باستدكار ما سمع وشاهد، سبب له عرس المسلك الطوائي داخل الرعوى استعجاباً بسيطاً، ربما بسبب الوقاية من منعكس التشنج العضلي. شعر أثناء التمس الصاعى بأنه سوف يعطى أي شيء حتى يكون قادراً على أخذ تنفس عميق على الرغم من كفاية الأكسجين. Smith S M et al. 1947. Anesthesiology 8. 1. Note: a randomized controlled trial is not required for this kind of investigation. ملاحظة: إن التجربة المشاة ذات الشواهد غير مطلوبة لمثل هذا النوع من الاستقصاء.

نقصاً هاماً في ضغط الدم.

المنافضة التنافسية للإحصار العصبي العضلي: نيوستغمين
Antagonism of competitive neuromuscular block: neostigmine

يُناهض فعل مُحصرات الأسيتيل كولين بأدوية الكولينستيراز التي تسمح بتراكم الأسيتيل كولين. يعطى النيوستغمين وريدياً (الفصل 21)، يمزج مع غليكويرونيوم glycopyrronium للوقاية من بطء القلب الناجم عن تأثيرات لادوية مُستقلة للنيوستغمين. يؤثر خلال 4 دقائق ويدوم حوالي 30 دقيقة. قد يسبب الكثير من النيوستغمين إحصاراً عصبياً عضلياً بزوال الاستقطاب، الذي قد يسبب تخطيطاً ما لم يكن هناك بعض علامات الإفاقة قبل إعطاء النيوستغمين. يمكن رصد الترقى بالنبه العصبي nerve stimulator.

المُحصر العصبي العضلي المزيل للاستقطاب
DEPOLARISING NEUROMUSCULAR BLOCKER

سالكساميثونيوم (سكسينيل كولين)

succinylcholine (Suxamethonium)

يُسبب الشلل بارتجاف حزمي عضلي fasciculation وقد يكون هذا سبباً في الألم العضلي الذي يعاني منه بعد استعماله بصفة عامة. قد يدوم الألم من يوم إلى ثلاثة أيام ويمكن التخفيف من الألم بأن يسبق السالكساميثونيوم بجرعة صغيرة من عامل مُحصر تنافسي. يعد السالكساميثونيوم مُحصر عضلياً يمتلك بدء فعل قصير جداً وأقصر مدة للفعل. يمكن القيام بالتنبيب من 30 ثانية ويدوم الشلل الإجمالي حتى 4 دقائق وتحدث الإفاقة لحوالي 50% في 10 دقائق (نصف عمر التأثير). يستطب بصفة خاصة في تحريض التحدير المتوالي عند المرضى الذين لديهم اختطار اللفظ aspiration. إن المقدرة على تأمين مسلك هوائي سريع بواسطة الأنوب الرغامي تعد هامة جداً. إذا تبين أن التنبيب مستحيل، فإن الإفاقة من السالكساميثونيوم واستئناف النفس العفوي يكون سريعاً نسبياً. وللأسف فإذا كان من المستحيل تهوية المريض المصاب بالشلل الرئوي، فإن الإفاقة قد لا تكون سريعة بدرجة كافية للوقاية من بدء نقص الأكسج.

الجسم تلقائياً إلى شكل غير فعال inactive (عمره النصفي 30 دقيقة) بعملية كيميائية منفصلة passive (إطراح هوفمان Hofmann elimination)، لا تتأثر مدة الفعل (15 - 35 دقيقة) بحالة الدوران أو الكبد أو الكلى، ولذا فهي ميزة هامة عند المصابين بداء كبد أو كلوي وعند المسنين. يمتلك تأثيراً مباشراً ضعيفاً على الجهاز القلبي الوعائي ولكن قد تسبب الجرعات التي تفوق 0.5 - 0.6 ميلي غرام/كيلو غرام إطلاقاً للهستامين مما يسبب نقص ضغط الدم وتشنجاً قسيفاً.

سيزاتراكيوريوم Cisatracurium مُصاوغ فراغي stereoisomer للأتراكيوريوم، يسبب إطلاق الهيستامين بدرجة أقل.

فيكوروونيوم Vecoronium مشتق ستروبيد تخليقي يسبب حصاراً عصبياً عضلياً كاملاً بعد حوالي 3 دقائق من الجرعة (0.1 ميلي غرام لكل كيلو غرام). إن مدة الفعل بعد هذه الجرعة هي 20 - 30 دقيقة. ليس له تأثيرات جانبية قلبية وعائية ولا يسبب إطلاق الهيستامين.

روكوروونيوم Rocuronium مشتق ستروبيدي آخر يمتلك ميزة سرعة بدء الفعل. يمكن تحصيل التنبيب الرغامي بعد سرعة 0.6 ميلي غرام/كيلو غرام بعد 60 ثانية. يمتلك تأثيرات قلبية وعائية مهمة ويشبه الفيكوروونيوم بمدة فعله.

ميفاكوريوم Mivacurium ينتمي إلى عائلة الأتراكيوريوم الكيميائية نفسها. وهو المُحصر العصبي العضلي غير المزيل للاستقطاب الوحيد الذي يستقلب بالكولينستيراز البلازمية. وهو قصير الفعل (10 - 15 دقيقة) بالمقارنة، وبحسب الجرعة الأولية. قد يسبب نقص ضغط الدم بدرجة قليلة ناتجة عن إطلاق الهيستامين.

بانكوروونيوم Pancuronium كان المشتق الستروبيدي الأول المُحصر العصبي العضلي في الاستعمال السريري. مدة تأثيره أطول من مدة تأثير الفيكوروونيوم ويسبب تسرع قلب خفيف.

توبوكورارين Tubocurarine متروك وغير متوافر في المملكة المتحدة وهو ناهض كامن للعقد المستقبلة ويسبب

إصابة المريض الناجمة عن التقلص العضلي المفرط.

بقية المرخيات العضلية

OTHER MUSCLE RELAXANTS

إن الأدوية التي ترحي العضلات بفعلها على الجهاز العصبي المركزي أو العضلات ذاتها لا تفيد لهذه الغاية في الجراحة، إذ تكون غير كافية انتقائياً لإحداث ارتخاء عصلي كامل. حتى لو حصل ذلك، فإنه يتشارك مع جهود دماغية. ولكن ثمة مكان للأدوية التي تنقص تشنج العضلات الإرادية دون اعتلال الحركة الإرادية. قد تفيد مثل هذه الأدوية في الحالات التشنجية ومتلازمة أسفل الظهر والروماتيزم مع تشنج عصلي.

الباكلوفين Bactofen يتعلق من الناحية البنيوية مع حمض الغاماأمينوبوتيريك GABA وهو الناقل المثبط في الجهاز العصبي المركزي، يثبط النشاط الانعكاسي في النخاع بدرجة رئيسية. ينقص الباكلوفين الشناج spasticity وتشنجات العضلات المثنية flexor، ولكنه لا يمتلك فعلاً على قوة العضلات الإرادية، وعادة لا تحسن الوظيفة. قد يحتاج المرضى الجوالون لتقدم الدعم لشناج الساقين وقد يعرض نقص الشناج لضعف الطرف. إنه ينفع في بعض حالات ألم العصب المثلث التوائم. يعطى الباكلوفين فقط فموياً. (عمره النصفى 3 ساعات).

الدانتولين Dantrolene يفعل مباشرة على العضلات ويقي من إطلاق الكالسيوم من المخازن الهيولية العضلية sarcoplasmic stores (راجع فرط الحرارة الخبيث، الفصل 20).

التأق ANAPHYLAXIS

تحم التفاعلات التأقية من تأثير المستضدات مع أضداد الإيچ E (الغلوبولين المناعي IgE: E) النوعية، التي تشكلت مسبقاً من تعرض سابق للمستضد. لا يمكن تغيير التفاعلات التأقية Anaphylactoid سريراً عن التأق، ولكنها لا تنتج من تعرض مسبق لعامل مطلق ولا تكتنف IgE (الغلوبولين المناعي E). قد تسبب المُنْتِجات الوريدية ومرخيات العضلات

يتحرب السكساميثيوم بتأثير الكولينسترياز الكاذبة البلازمية لذا يرداد بقاؤه في الجسم باليوسستمين، الذي يعطل هذا الإنزيم، وكذلك عند انصايين بدء كمدي أو سوء التعدية الوخيم الذين تكون التراكمير الإنزيمية البلازمية لديهم أخفض من الطبيعي. يمتلك واحد من كل 3000 من السكان الأوروبيين تقريباً عيوباً وراثية في كمية الإنزيم أو نوعه، ولا يستطيعون تخريب الدواء بسرعة كما هو عند الأفراد الطبيعيين⁷. يمكن أن يدوم الشلل حينها لعدة ساعات ويتطلب الأفراد دعم التهوية والتهدة حتى يحصل الشفاء عفوياً.

قد يسبب الحقن المتكرر للسكساميثيوم بطأً قليلاً وخوارج انقباض وقد يحدث توقف بطينسي. قد تكون ناجمة عن تعميل المستقبلات الكولينية في القلب ويمكن الوقاية من ذلك بالأتروپين. يمكن استعماله في العملية القصيرة لأنه لا يعبر المشيمة بسهولة. يسبب زوال الاستقطاب بالسكساميثيوم إطلاقاً للبتاسيوم من العضلات إذ يزداد تركيز البوتاسيوم اللازم عند الأشخاص الطبيعيين بحوالي 0.5 ميلي مول/لتر. تمد هذه مشكلة فقط إذا كان بوتاسيوم المريض مرتفعاً على نحو مسبق كما في فشل الكلية الحاد على سبيل المثال، قد يسبب السكساميثيوم في إصابات النخاع وعد المصايين بالحروق الواسعة إطلاقاً للبتاسيوم من العضلات مبالغاً به، وبما يكفي لتوقف القلب.

استعمالات الأدوية المُحصِرة للوصل العصبي العضلي

USES OF NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS

- يجب أن تستعمل هذه الأدوية فقط عند المرضى الذين يمكن أن يضمن لديهم التنبيب الرعامي والتهوية.
- تستعمل هذه الأدوية لتوفر ارتخاء عضلياً أثناء الجراحة وأحياناً لمساعدة التهوية الميكانيكية في وحدات العناية المركزة.
- تستعمل خلال المعالجة بالتحليل الكهربائي للوقاية من

⁷ ثمة فروق واسعة بين الإثنيات inter-ethnic، عندما تكتشف الحالة يجب أن تستقصى العائلة من أجل نشاط الكولينسترياز المحصص اللازم وأن يحذر الأشخاص المصابين

الواردة، وفي الألياف العصبية الحسية والحركية. تتأثر ألياف الجنوع العصبية وفقاً للحجم، أي الألياف الأصغر (مستقلة، حسية) أولاً، قد يكون ذلك لأنها تمتلك باحة سطحية أكبر وأنسب، ومن ثم الألياف الأكبر (الحركة). وعلى نحو متناقض فإن التأثير في الجهاز العصبي المركزي هو تأثير تنبهي. (راجع أدناه).

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يحدد سرعة توزع جرعة مفردة من المُنِيج الموضعي بانتشاره إلى الأنسجة مع التراكيز المتقاربة المتعلقة بالجريان الدموي (نصف عمرها البيلازمي يضع دقائق فقط). يكون المُنِيج الموضعي عادةً بالخس أو الارتشاح infiltration فعالاً خلال 5 دقائق ويمتلك مدة تأثير مفيدة من 1 - 1.5 ساعة وقد تتضاعف بعض الحالات عند إضافة مضيق للأوعية.

تستعمل معظم المُنِيجات الموضعية على شكل أملاح حمضية، حيث تكون ذوابة ثابتة. يتفارق الملح الحمضي (عادةً HCl) في الأنسجة ويحرر أساساً حراً free base، ويكون فعالاً بيولوجياً. يتأخر هذا التفارق في الحموض الشاذة أي في الأنسجة الملتهبة، إن اختطار انتشار العدوى جعلت التخدير الموضعي غير مرغوباً في الباحات المصابة بالعنوى.

يختلف امتصاصها من الأغشية المخاطية بعد تطبيقها الموضعي وفقاً للمركب. تستعمل الأدوية التي تمتص جيداً كمُنِيجات سطحية (كوكاين cocaine)، ليدوكاين -lido-caine، بربلوكاين (prilocaine). قد يكون امتصاص المُنِيج الموضعي المطبق موضعياً سريعاً جداً ويسبب تراكيز بلازمية تشبه التي يحصل عليها حقناً. لقد أدى ذلك للموت من الجرعة المفرطة ولاسيما عن طريق الإحليل.

يستعمل التأثير الموضعي على الجلد مزيج سهل الانصهار⁸ eutectic من البريلوكاين أو الليدوكاين من أجل الإجراءات الإبرية (needling procedures - EMLA) مزيج سهل الانصهار من المُنِيجات الموضعية) يكون الامتصاص بطيئاً جداً ويطبق الكرم تحت ضماد مُسدّ occlusive dressing لمدة لا

⁸ يصبح المزيج من هاتين المادتين الصليتين سائلاً لأن المزيج يمتلك درجة انصهار أخفض من درجة انصهار مكوناته.

تفاعلات تأقية أو تأقانية وقد تكون مميتة بدرجة نادرة. تعد المخيمات العضلية مسؤولة عن 70% من التفاعلات التأقية أثناء التخدير وبشكل الساكساميثونيوم نصف تلك التفاعلات.

المخدرات (المُنِيجات) الموضعية

Local anaesthetics

لقد اقترح الكوكاين cocaine كمُنِيج موضعي للاستعمال السريري عندما استقى سينوند فرويد Sigmund Freud القلواني alkaloid في فيينا Vienna عام 1884 مع كارل كولر Carl Kolloer الذي كان مهتماً لفترة طويلة بمشكلة التخدير الموضعي في العين، لأن التخدير العام له مساوئ في طب العين. ومن خلال ملاحظة التملّ numbness في الوجه الذي حدث بعد أخذ الكوكاين فمياً فقد أدرك بأن ذلك هو أثر تخديري. حاول تطبيق الكوكاين على عيون الحيوانات وأدخله في الممارسة السريرية في طب العيون بينما كان فرويد في عطلة. لقد فكر فرويد مسبقاً بهذا الاستعمال وناقشه، ولكنه اعتقد بأن الجنس كان أعظم أهمية من الجراحة، حيث ذهب لرؤية خطيبته fiancée. انشر استعمال الكوكاين بسرعة واستعمل لحصار الجنوع العصبية. بدأ الكيميائيون بعد ذلك بالبحث عن بدائل أقل سمية، ونتيجة ذلك أدخل البروكاين procaine عام 1905.

الخصائص المرغوبة Desired properties. تمتلك مركبات عديدة خصائص التخدير الموضعي، ولكن قلة منها ملائم للاستعمال السريري. يجب أن تكون المركبات المفيدة ذوابة بالماء، وقابلة للتقسيم بالحرارة، وتمتلك بدء تأثير سريع، وتستغرق مدة فعلها العملية المراد إنجازها، وأن تكون غير سامة موضعياً وعد امتصاصها للدوران، وتغادر دون تأثيرات موضعية.

طراز الفعل Mode of action. تمنع المُنِيجات الموضعية ابتداء الدفعة impulse العصبية (جهد الفعل) وانتشارها. وتنفص إمرار الصوديوم عبر قنوات الصوديوم الأيونية ذات البوابة الفولطية voltage-gated فترفع العتبة الاستثنائية excitability. ولذا يحصر التوصيل في النهايات العصبية

تقل عن ساعة واحدة. تعد هلامة التتراكاين Tetracaine 4% (Ametop) أكثر فعالية من كريم EMLA ويسمح بزل وريدي بدون ألم 30 دقيقة بعد التطبيق.

المركبات الإسترية Ester compounds كوكاين cocaine، بروكاين procaine، تتراكاين tetracaine، بنزوكاين benzocaine). تحمل هذه المركبات بواسطة استراز الكبد والبلازما وقد تكون تأثيراتها مطولة عند وجود عور إنزيمي وراثي.

المركبات الأميدية Amide compounds (لغوكاين (ليوكاين)، بريلوكاين prilocaine، بوفيفاكين bupiracaine، ليفوبوفيفاكين levobupivacaine، روفيفاكين ropivacaine). ينزع ألكيلها dealkylated في الكبد.

إن اعتلال وظيفة الكبد سواء الناتج عن قصور خلوي أولي أم الناتج عن انخفاض جريان الدم الكبدي كما في فشل القلب قد يؤخر الاطراح ويسمح بتراكيز بلازمية ذروية أعلى لكلا النمطين من المُنَبِّجات الموضعية ربما يكون هذا هاماً فقط بالجرعات الكبيرة أو المتكررة أو التسريب. لا بد من مراعاة التدبير العلاجي لاضطراب النظم القلبي تسرياً وريدياً لليعنوكاين (ليوكاين) (راجع الفصل 24).

إطالة الفعل بمضيققات الأوعية

PROLONGATION OF ACTION BY VASOCONSTRICTORS

ينتهي فعل المُنَبِّج الموضعي بنزعه من مقر التطبيق، إن أي شيء قد يؤخر امتصاصه إلى الدوران قد يطيل فعله الموضعي وينقص من سمته المجموعية عندما يستعمل بجرعات كبيرة. تسبب معظم المُنَبِّجات الموضعية عدا الكوكاين توسعاً وعائياً. إن إضافة مضيق للأوعية مثل الأدرينالين adrenaline (إبينفرين) ينقص الجريان الدموي الموضعي ويبطئ سرعة امتصاص المُنَبِّج الموضعي ويطيل تأثيره، تتضاعف مدة فعل الليدوكاين من 1 إلى 2 ساعة، يجب أن يكون التركيز النهائي للأدرينالين (إبينفرين) 1 لكل 20000 ومع ذلك يستعمل أطباء الأسنان 1 لكل 80000.

يجب عدم استعمال مضيق الأوعية للإختصار العصبي في

النهايات أي: الإصبع، أصابع القدم، الأنف، القضيب. قد ينقطع الإمداد الدموي كاملاً نتيجة تضيق الأوعية الشديد لأسباب تشريحية واضحة، إذ قد يتضرر العضو أو حتى يُفقد. قد تمتص كمية كافية من الأدرينالين (إبينفرين) لتؤثر على القلب والدوران وتنقص بوتاسيوم البلازما). قد يكون ذلك خطيراً في المرض القلبي الرعائي وفي الإعطاء المشترك مع مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والمدرات البولية المفقدة للبوتاسيوم. لا يؤثر الفيلبريسين felypressin (يُحلل من الفازوبريسين vasopressin)، بتراكيزه المستعملة على سرعة القلب أو ضغط الدم وقد يفصل استعماله عند مرضى القلب والأوعية.

التأثيرات الأخرى OTHER EFFECTS

تمتلك المُنَبِّجات الموضعية أيضاً التأثيرات الهامة السريرية التالية بدرجات مختلفة:

- استثارة أجزاء من الجهاز العصبي المركزي، الذي يظهر بالقلق والتللمس والرعاش، والشمق، والهياج وحتى الاختلاجات التي تتبع بالحمود بعد ذلك.
- أفعال شبيهة بالكينيديين على القلب.

الاستعمالات USES

يستعمل التخدير الموضعي عموماً عندما يكون فقد الوعي غير ضروري وغير مرغوب وكذلك كمساعد في الجراحة الكبرى لاحتجاب الجرعة العالية من التخدير العام. يمكن استعماله في الجراحة الكبرى مع التهذئة، مع أن العديد من المرضى يفضلون أن يكونوا فاقد للوعي. وليس لذلك قيمة عندما يتوجب على الجراح أن يكون أيضاً حذراً (تقني تخدير) وهذا ما يحصل في بعض أجزاء العالم النامي.

يمكن استعمال المُنَبِّجات الموضعية بعدة طرق لتقدم:

- التخدير السطحي، كمحلول، أو هلام، أو كريم، أو قرص للمص lozenge.
- التخدير الارتشاحي، لشلل النهايات العصبية الحسية والأعصاب الجلدية الصغيرة.
- التخدير الناحي.

التخدير الناحي Regional anaesthesia

يتطلب التخدير الناحي معرفة واسعة للتشريح والانتباه إلى التفاصيل من أجل النجاح والسلامة.

إحصار العصب Nerve block يعني تخديراً ناحياً، قد يكون صغيراً أو كبيراً بحقن الدواء حول الأعصاب الملائمة وليس ضمنها، عادة ما تتضمن إما عصفاً محيطياً أو صغيرة. يقدم الإحصار العصبي ارتخاءً خاصاً به حيث تكون الألياف الحركية مُحَصَّرة بالإضافة للألياف الحسية، يمكن التأثير على الألياف الحسية أكثر من الألياف الحركية على الرغم من العناية بالإحصار التفريقي. ثمة أشكال خاصة مختلفة وهي: إحصار الضفيرة العضدية، الإحصار الجوار للفقار، الإحصار حول عنق الرحم. قد يستعمل إحصار العصب الودي في الداء الوعائي لتحريض توسيع للأوعية.

داخل الوريد Intravenous. تطبق كفة مضاعفة double cuff على الذراع، تنفخ أعلى من الضغط الشرياني، يرفع الطرف بعد ذلك لينزح الدوران الوريدي، وملئ الأوردة بالمُنيج الموضعي، ومثال ذلك 0.5 - 1% ليدوكاين بدون أدرينالين (إيبنفرين). يتم تخدير الذراع خلال 6 - 8 دقيقة. ويدوم التأثير حتى 40 دقيقة، إذا بقيت الكفة مفوخة. يجب عدم تفريغ الكفة إلا بعد 20 دقيقة على الأقل. تفيد هذه الطريقة في تقديم التخدير لمعالجة الإصابات على نحو سريع وملائم، ويستطيع العديد من المرضى مغادرة المشفى بعد الإجراء بوقت قليل. يجب أن تجرى الطريقة بدقة شديدة لأنه إذا انطلقت جرعة كاملة من المُنيج الموضعي على نحو عارضٍ ومفاجيء إلى الدوران فقد ينجم عنها سمية وخيمة وحتى توقف قلب. لم يعد البوبيفاكاين Bupivacaine مستعملاً في التخدير الناحي الوريدي لأن التوقف القلبي الذي ينجم عن استعماله بعد مقاوماً للمعالجة. يجب أن يكون المرضى صائمين ويجب وحرد شخص حاذق بالإعاش resuscitation

خارج الجافية (فوق الجافية) Extradural (epidural). يستعمل التخدير خارج الجافية (فوق الجافية) في النواحي الصدرية، والقطنية، والعجزية (ذنبية) كثيراً ما يستعمل التخدير القطني فوق الجافية في طب التوليد ويقدم التخدير

فوق الجافية أسفل الصدر تسكيناً ممتازاً بعد فتح البطن. يجب حقن الدواء في الحيز خارج الجافية حيث يفعل على الجنور العصبية، لا يمكن أن تسبب هذه الطريقة نقص ضغط الدم مقارنة مع التخدير الشحامي spinal anesthesia. يمكن تحصيل التسكين المتواصل على الأغلب إذا مزج المُنيج الموضعي مع مركب أفيوني وسُرَب عمر قنطار فوق الجافية.

الإحصار تحت العنكبوتية (داخل القراب) (التخدير النخاعي) Subarachnoid (intrathecal) block spinal (anaesthesia). يستعمل محلول ذو ثقل نوعي ملائم مع إمالة المريض، يمكن للدواء أن يحفظ في مستوى ملائم. يسبب الإحصار العصبي الودي نقص ضغط الدم. يمكن التخلص من الصداع الناجم عن التسرب leakage باستعمال إبرة ضيقة جداً غير راضحة (atraumatic) كنقطة القلم.

تندر جداً المضاعفات العصبية الموضعية الخطيرة مثل العلوى والإصابة العصبية.

المسكنات الأفيونية Opioid analgesics تستعمل داخل القراب intrathecally وخارج الجافية، تنتشر إلى الشحاع وتعمل في المستقبلات الأفيونية (راجع الفصل 17)، وتعد ذات فعالية كبيرة بالأيدى الماهرة في الألم بعد الجراحة والألم المُعند. قد تُحدث حموداً تنفسياً. يبدأ التأثير في 20 دقيقة ويدوم لحوالي 5 ساعات. قد يستعمل الديامورفن أو الأفيونيات الأخرى الأكثر ذوباناً بالشحم مثل الفيتانيل.

التفاعلات الضائرة ADVERSE REACTIONS

ينتج عن الامتصاص المفرط المذل paraesthesiae (بالوجه واللسان)، والقلق، والرعاش، وحتى الاختلاجات الخطيرة جداً وتنبع بخمود تنفسي وقد تتطلب إعطاء الديازيبام diazepam أو الثيوبنتال thiopental للسيطرة عليها. يحدث الوهط القلبي الوعائي والعضل التنفسي بالتراكم اللازمة العالية للمُنيج الموضعي ويسبب حموداً قلياً مباشراً يتراكم مع نقص التأكسج الذي يشارك مع الاختلاجات. يجب البدء بالإعاش القلبي الرئوي مباشرة.

تندر جداً التفاعلات التأقانية بالمُنيجات الموضعية الأميدية

هامشية أقل.

روبيفكاين Robivacaine قد يُقدم تفریقاً أفضل للحصار العصبي الحركي والعصبي الحسي، يمكن تحصيل الحصار الحسي الفعّال دون أن يسبب ضغطاً حركياً. تتشابه سرعة بدء الروبيفاكاين مع البوبيفاكاين، ولكن مدة التأثير الفعّولة المطلقة للروبيفكاين أقل قليلاً. تتشابه دواعي الاستعمال مع البوبيفاكاين.

الإسترية Ester

كوكاين Cocaine (قلواني alkaloid). يستعمل الكوكاين في الطب كمُخَبِّج سطحي فقط (من أجل سمية المعاقرة abuse toxicity، راجع الفصل 10) عادة كمحلول 4%، بسبب تأثيراته الضائرة الشائعة والخطيرة عندما يحقن. وقد يحدث امتصاصاً كافياً للمُخَبِّج السطحي مما يحدث تأثيرات صائرة خطيرة ويستمر في التليخ عنها؛ يجب أن تستعمل من قبل الاختصاصيين فقط ويجب التحقق من الجرعة وتقييدها. بقي الكوكاين من قبط الكاتيكولامينات (أدرينالين (إبينيفرين)، نورأدرينالين (نوريبينفرين) في النهايات العصبية الودية، أي يزيد من تركيزها في مقرّات المستقبلات، ولذا تمتلك الكوكاين فعلاً مصقلاً للأوعية، يفسر لماذا يستبقى مكانه كمُخَبِّج سطحي من أجل الجراحة التي تكشف الأغشية المحاطية مثل الأنف. لا تمتلك المُبْنَحَات الموضعية الأخرى هذا الفعل، إذ توسع معظم المُبْنَحَات الأوعية وأما إضافة الأدرينالين (إبينيفرين) فلا تكون كافية.

التسكين والتخدير التوليدي

Obstetric analgesia and anaesthesia

رغم أن التسكين التوليدي لم يعد يعتبر غير أخلاقي على أرضية دينية فقد كان يُعد موضوعاً مثيراً للجدل منذ عام 1853 عندما أعلن أن الملكة فكتوريا استنشقت الكلوروفورم chloroform أثناء ولادتها بطفلها الثامن. سجلت مجلة اللانست Lancet باستغراب شديد... من خلال الاستعمال المهني للكلوروفورم، "العامل الذي سبب على نحو مؤكد موتاً آنياً في العديد من الحالات". ولكن الملكة (ربما تجاهلت

وقد ذكرت التقارير بأن بعضها كان ناجماً عن الحواظ preservatives. لقد كانت معظم التفاعلات المذكورة بالتقارير تجاه المُبْنَحَات الموضعية الأُميدية ناجمة عن الإعطاء المشترك مع الأدرينالين (أبينيفرين) أو الحقن داخل الوعائي أو التأثيرات النفسية (نوب وعالية مبهمية). إن التفاعلات بالمُبْنَحَات الموضعية الاسترية أكثر شيوعاً.

المُبْنَحَات الموضعية الفردية

INDIVIDUAL LOCAL ANAESTHETICS

(الجدول 1.18)

الأميدات Amides

اللغوكاين Lignocaine (ليدوكاين lidocaine) يعد اختيار الدوائي الأول للاستعمال السطحي بالإضافة للحقن، يمتلك نجاعة مشتركة مع نقص السمية نسبياً، أما عمره النصفي فهو حوالي 1.5 ساعة. يفيد أيضاً في اضطراب النظم القلبي ومع ذلك فقد استعصى عنه بالأميودارون لهذه الغاية.

البريلوكاين Prilocaine يستعمل على نحو شبيه مع الليدوكاين (عمره النصفي 1.5 ساعة)، ولكنه أقل سمية. يعد الدواء المفضل لتخدير الماحي الوريدي ولكنه لم يعد متوافراً كمحلول حال من الحواظ ويستعمل معظم الأطباء السريريين الآن الليدوكاين بدلاً عنه. عندما تمزج بلورات البريلوكاين والليدوكاين فإنها تذوب من هذا الشكل إلى مستحلب سهل الانصهار eutetic emulsion ينفذ إلى الجلد ويستعمل في التخدير الجلدي (EMLA) قبل برل الوريد عند الأطفال.

بوبيفاكاين Bupivacaine يعد مديد المفعول وعمره النصفي 3 ساعات (راجع الجدول 1.18) ويستعمل في الإحصار العصبي المحيطي والتخدير فوق الحافية والتخدير النخاعي. وبدء التأثير مشابه لليدوكاين، ويحدث التأثير الدروي لاحقاً (30 دقيقة).

ليفوبوبيفاكاين Levobupivacaine هو المصاوغ المرآسي S-enantiomer للوبيفاكاين الرسمي. إن النسبة العلاجية (ليفوبوبيكاين: البوبيفاكاين الرسمي) النسبية للجهاز العصبي المركزي هي 1.03 مما يشير إلى أن الليفوبوبيفاكاين ذو سمية

الجدول 1.18: الجرعات المخصصة لثلاثة من المبيجات الموصفة الأميدية الأكثر استعمالاً

مدة التأثير	الجرعة المحبسية (بالقن)	المحلول		
1.5 ساعة	حتى 60 ميلي لتر	25 - 0.5% + أدريالين (أبينفرين)	ارتشاحي	Lidocaine ليدوكاين
	حتى 50 ميلي لتر	1% + أدريالين (أيسفرين)	إحصار عصبي سطحي	
	حتى 25 ميلي لتر	2% + أدريالين		
	حتى 20 ميلي لتر	2%	سطحي	
	حتى 5 ميلي لتر	4%	تنج	
3 - 4 ساعات	حتى 60 ميلي لتر	0.25%	ارتشاحي	Bupivacaine بوبيفاكاين
	حتى 60 ميلي لتر	0.25%	إحصار عصبي (محيطي)	
	حتى 30 ميلي لتر	0.5%		
	حتى 80 ميلي لتر	0.5%	ارتشاحي	Prilocaine بريلو كاين
	حتى 40 ميلي لتر	1%	إحصار عصبي (محيطي)	
1.5 - 3 ساعات	حتى 20 ميلي لتر	2%		
	حتى 20 ميلي لتر	3% + فيلبريسين (استعمال سنّي)		

ملاحظات:

1. يكون رمس تأثير الذروة 5 دقائق ما عدا البوبيفاكاين (راجع النص).
 2. تعد الجرعات العظمى من المبيجات الموصفة مع مضيق الأوعية سامة في حال غياب مضيق الأوعية ويجب استعمالها بجرعة أقل. إن هذه الجرعات كلها تقريبية فقط؛ قد تكون الجرعات الكبيرة مأمونة ولكن حدثت وفيات بكميات أصغر، لذلك يجب استعمال الجرعة الأدنى الكافية.
 3. تعد الجرعة العظمى للأدريالين (إيسفرين) 500 ميكروغرام [راجع أدناه].
 4. تراكم امحاليل والجرعة: تحدث أخطاء في الحساب وأحياناً تكون نتائجها ممتة. نقدم هذا التوضيح لأن خبرة إجراء بعض الامتحانات مع طلاب الطب قد علمتنا أهم غالباً ما تقصمهم تسهيلات حساب الجرعة الدوائية المحبسية المعروفة التركيز.
- 1% يعني غرام واحد في 100 ميلي لتر - 1000 ميلي غرام في 100 ميلي لتر - 10 مبي غرام بكل ميلي لتر: 2% - 20 ميلي غرام في ميلي لتر واحد. وهكذا.
- يعبر تقليدياً عن تراكم الأدرينالين (أبينفرين) كما يلي: واحد في 200,000 أو واحد في 80,000 أو واحد في الألف 1:1000.
- واحد في الألف تعنى 1000 ميلي غرام (1 غرام) في كل 1000 ميلي لتر = 1 ميلي غرام في 1 ميلي لتر.
- واحد في 200,000 يعني 1000 ميلي غرام (1 غرام) في 200,000 ميلي لتر - 5 ميكرو غرام في ميلي لتر واحد.
- وهكذا الجرعة العظمى للأدريالين (أبينفرين)، 500 ميكروغرام (راجع أعلاه)، هي محتواة في 100 ميلي لتر من محلول واحد في 200,000.

البيثيدين Pethidine يستعمل كثيراً وثمة اختلاف قليل في تأثيرات الجرعات المتساوية الفاعلية equipotent للمورفين والبيثيدين فيما يتعلق بالتسكين، والضائقة التنفسية والعثيان والقيء (ولكن قد يكون تأخر المخاض أقل). قد تسبب جميع العوامل الأفيونية الضائقة التنفسية عند الوليد ولكن يمكن معاكسة ذلك بالتركسون naloxone عند الضرورة. إن الاحتيار الشعبي للبيثيدين للتسكين خلال المخاض في المملكة المتحدة ليس بسبب أي ميزة فارماكولوجية، لكن لأنه يبقى الدواء الأفيوني الوحيد المخصص للاستعمال من قبل القابلات.

هذه الاختطارات) تنّت وجهة نظر مختلفة، وكتب في مجلتها الخاصة حول "ذلك الكلوروفورم الرحيم" وأضافت لقد كان التأثير لطيفاً.

يجب على النساء المثالي أن يفرج ألم المخاض دون أن يصيب المريضة بالتخليط وعدم التعاون. ويجب أن لا يتداخل مع نشاط الرحم ولا يؤثر على الجنين، كأن يسبب ضائقة تنفسية مثلاً بفعل مباشر من خلال إطالة المخاض أو إنقاص إمداد الدم للرحم. يجب أن يكون أيضاً ملائماً للاستعمال من قبل القابلة midwife دون إشراف.

الأدوية التي تؤثر على التخدير

DRUGS AFFECT ANESTHESIA

الستيرويدات الكظرية *Adrenal steroids*: إن المعالجة المزمنة بالكورتيكوستيرويد التي تكافئ 10 ميلي غرام يومياً من الريدنيزيلون خلال ثلاثة أشهر سابقة تكبت المحور الوطائي - النخامي - الكظري. قد تفشل استجابة المريض تجاه الكرب stress الجراحي ويصاب بنقص ضغط الدم إذا لم يضاف الستيرويد للفترة المحيطة بالجراحة (راجع الفصل 34).
تتمدد جرعة وحيدة من الانيثوميدات *etomidate* المحور الوطائي - النخامي - الكظري لبضع ساعات ولا ترتبط مع نتائج ضائرة.

المضادات الحيوية *Antibiotics* تعزز الأمينوغليكويدات مثل النيوميسين *neomycin*، والجنتاميسين *gentamicin*، الأدوية المحصورة للوصل العصبي العضلي.

الأدوية المضادة للكولينستراز *Anticholinesterases*: تعزز الساكساميثونيوم.

الأدوية المضادة للصرع *Antiepilepsy drugs*: يعد الاستمرار بالمداواة أساسياً لاحتساب الحالة الصرعية. يجب أن تعطى الأدوية حقناً (مثل الفينيتوين *phenytoin*، فالبروات الصوديوم *valproate sodium*) أو بالمستقيم (مثل الكربامازيبين *carbamazepine*) حتى يصبح المريض قادراً على الامتناع المعوي.

خافضات ضغط الدم *Antihypertensives* من كل الأنواع: قد يتضاعف نقص ضغط الدم مع التخدير، ولكن من الأفضل الاستمرار بالمعالجة. يتعرض المصابون بفرط ضغط الدم لارتفاع مفرط في ضغط الدم وسرعة القلب أثناء التبيب الذي يكون خطيراً بوجود مرض قلبي إقفاري. قد يحتاج لفترة من الزمن بعد الجراحة للمعالجة حقناً.

الأدوية المحصورة للمستقبل بيتا الأدرينية *β-adrenoceptor blocking drugs*: يمكن أن تمنع الاستجابة القلبية الودية الاستتبابية تجاه التخميد القلبي وفقد الدم الناتج عن المُنجات.

المدرات البولية *Diuretics*: بوجود نقص بوتاسيوم الدم

أكسيد النيتروز والأكسجين *Nitrous oxide and oxygen* (50% من كل منهما: *Entonox*) قد يعطى من أجل كل تقلصة من الماكينة *machine* التي تشغل من قبل المريضة نفسها أو بإشراف القابلة (يحتاج إلى 10 نفس جيد للتسكين الأعظمي).

التخدير *Epidural* الموصعي يقدم فوق الجافية تمريحاً كبيراً فعالاً للألم، ولكن لا يمكن القيام بهذه الطريقة إلا بعد التدريب الكافي. يغرز المختارون *anaesthetics* المُنجات فوق الجافية في المملكة المتحدة.

التخدير النخاعي *Spinal anaesthesia* كثيراً ما يستعمل الآن التخدير فوق الجافية في العملية القيصرية. تجرى الآن الغالبية العظمى من العمليات القيصرية تحت التخدير الناحي بدلاً من التخدير العام.

التخدير العام *General anaesthesia* يسبب أثناء المخاض مشكلات خاصة. إذ يعد القلب المعدي والشفط من الاختطارات الخاصة (انظر سابقاً). يجب مراعاة سلامة الجنين؛ تمر جميع المُنجات والمُسكنات عموماً المشيمة بكسبات مختلفة، وبعيداً عن الخمود التنفسي، لا تحدث تأثيرات هامة عدا أن الجرعات العالية تتداخل مع استجابة الرحم وقد يبعثها نزف رمحي. يمكن أن تستعمل العوامل المحصورة للوصل العصبي العضلي، عمومية.

التخدير عند المرضى الذين تناولوا مسبقاً

أدوية

Anaesthesia in patients already taking medication

إن المخدّرين *Anaesthetists* الآن في وضع لا يحسدون عليه. إذ يتوقع منهم أن يقدموا خدمة مأمونة للمرضى مهما تكن حالتهم، وكذلك للمرضى الذين يتناولون الأدوية. ثمة فرصة أحياناً لتعديل المعالجة الدوائية قبل الجراحة، ولكن لا يحدث ذلك غالباً. يتطلب المخدّرون تاريخاً دوائياً تفصيلياً خاصاً من المريض.

فسوف تتقوى العوامل المُحصِّرة للوصل العصبي العضلي وربما تؤيد المُنبِّجات العامة.

إن موانع الحمل الفموية *Oral contraceptives* التي تحتوي على الإستروجين والمعالجة بالإعاضة الهرمونية التالية للإياس تُعرَّضُ للانصمام الخثاري (راجع الفصل 37).

الأدوية النفسية التأثير *Psychotropic drugs*: تتقوى مُضادات الدهان مع الأفيونيات، و المنومات والمُنِّجات العامة. مُضادات الاكتئاب *Antidepressants*: تسبب مضطرابات أكسيداز أحادي الأمين (MAOI) فرط ضغط الدم عندما تُشرك مع أمينات خاصة مثل البتيدين، أو مُحاكيات الودي المباشرة الفعل مثل الإيفيدرين *ephedrine*. تعزز مُضادات الاكتئاب الكاتيكولامينات وبعض الأدوية الأدرينية الأخرى.

التخدير عند المعتلّين والمجموعات الخاصة

من المرضى

Anaesthesia in the diseased, and in particular patient groups

قد تعدّل الاستجابة الطبيعية للتخدير بدرجة كبيرة بالمرض. تتضمن بعض المظاهر الهامة ما يلي:

المرض التنفسي والتدخين *Respiratory disease and smoking* يُؤهب المريض لمضاعفات رئوية تالية للجراحة ولاسيما العدوى *infective*. إن مقر العملية مثل أعلى البطن، والصدر، ووخامة الألم يؤثر على اعتلال التهوية والسعال.

المرض القلبي *Cardiac disease*. أن الغاية هي اجتناب الكرب الدوراني (قد ينقص ازدياد عمل القلب كمية الأكسجين لعضل القلب) الناتج عن فرط ضغط الدم وتسرع القلب. تعطى الأدوية وريدياً ويطء عادة لتقص من اختطار الجرعة المفرطة ونقص ضغط الدم.

يتعرض المرضى ذوي نتاج القلب الثابت كما في تضيق الأهر أو التهاب التامور المضيق لاختطار نقص نتاج القلب بالأدوية التي تُحمد عضل القلب والمركز المحرك للأوعية، إذ لا يمكن أن تُعاوض. إن تحريض التخدير بالبروبوفول أو الثيوبنتال مسؤول على وجه الخصوص عن التسبب بنقص

ضغط الدم عند هؤلاء المرضى. بعد نقص التأكسج ضاراً بدرجة واضحة. إن الأسلوب الحاذق فضلاً عن اختيار الدواء على أرضيات فارماكولوجية هو العامل الأهم.

المرض الكبدى أو الكلوي *Hepatic or renal disease* يكون مسؤولاً عموماً عن ازدياد التأثيرات الدوائية ويجب مراعاته عند انتقاء الأدوية وجرعاتها.

فرط الحرارة الخبيث *Malignant Hyperthermia (MH)* هو متلازمة وراثية نادرة يتراوح وقوعها ما بين 1:15,000 إلى 1:150,000 في أمريكا الشمالية، تبدي وراثية صبغية جسدية سائدة مع نفوذية متغايرة. تحدث الحالة أثناء التخدير أو مباشرة بعد التخدير وقد تُؤرث *precipitated* بعوامل إنشاقية فعولة (إنفلوران، هالوثان، إبروفلوران) أو الساكساميثونيوم. ربّما يكون المريض قد عانى مسبقاً من التخدير العام بدون مضاعفات. تكتنف الآلية ارتفاعاً مفاجئاً في إطلاق الكالسيوم المرتبط (المخزون) من الهيولى العضلية، منبهاً التقلصات، و انحلال الريبيدات *rhabdomyolysis*، وحالة من فرط الاستقلاب. تعدّ متلازمة فرط الحرارة الخبيث حادثة إسعافية مهددة للحياة. يزداد استهلاك الأكسجين بمقدار ثلاثة أضعاف الطبيعي، وقد ترتفع حرارة الجسم بأسرع من درجة مئوية واحدة كل خمس دقائق، لتصل إلى أعلى من 43 درجة مئوية. قد لا يكون صمّل *Rigidity* العضلات الإرادية يئناً في البداية أو في الحالات الخفيفة.

الدانترولين *Dantrolene* 1 ميلي غرام/كيتو غرام يعطى مباشرة وريدياً. تعطى جرعات أخرى بفترات 10 دقائق حتى يستجيب المرضى، الجرعة العظمى هي 10 ميلي غرام/كيلو غرام. قد يفعل الدانترولين بمنع إطلاق الكالسيوم من مخزن الهيولى العصبية التي تتبع في العادة روال استقطاب الغشاء العضلي. عمره النصفى 9 ساعات.

يُحتاج إلى المعالجة غير النوعية لأجل فرط الحرارة (تبريد، أكسجين)، ويعطى الأنسولين والدكستروز من أجل فرط بوتاسيوم الدم الناجم عن إطلاق البوتاسيوم من العضلات المتقلصة. قد يطلق فرط بوتاسيوم الدم والحماض الرئاد لاضطرابات نظم قلبية وخيمة.

أو في فرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم، وفي الاستجابة للتثبيط إذا كان التخدير غير كافٍ. قد تسبب الجرعات المفرطة من الأفيونيات فرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم وترتد الضغط داخل القحف بدون دعم من المنصة الميكانيكية.

المسنون The elderly يتعرضون للتخليط بالمخدرات الدماغية ولاسيما الهيوسين (راجع الفصل 7). يعر الأتروبين أيضاً الحائل الدموي الدماعي blood-brain barrier ويمكن أن يسبب التخليط عند المسنين؛ يفضل الغليكويرونيوم glycol-pyrronium. يتطلب المسنون عموماً جرعات أصغر من جميع الأدوية مقارنة مع الفتيان. يتحمل المسنون نقص ضغط الدم بصعوبة، وهم عرضة لنقص التروية الدماغية والتاجية.

الأطفال Children (راجع الفصل 7). تعد المشكلات مع الأطفال تقنية، وفيزيولوجية ونفسية أكثر منها فارماكولوجية.

التهديئة في وحدة الرعاية الحرجة Sedation in critical care units تستخدم لإنقاص قلق المريض وتحسين تحمل الأنايبب الرغبة والتهوية الميكانيكية. يهدف إلى تهدئة المرضى عندما يمكن ذلك إلى المستوى الذي يسمح لهم بفتح عيونهم استجابة للأمر اللفظي verbal command؛ تعد التهديئة المفرطة ضارة. تتضمن الأدوية الشائعة المستعملة البروبوفول والميدازولام والأفيونيات مثل الفنتانيل، أو الفنتانيل أو المورفين.

نادراً ما يتطلب الأمر استعمال المحصرات العصبية العضلية لتساعد التهوية الميكانيكية. إذا دُبر الألم على نحو ملائم واستعملت التهوية عند المرضى من النمط المطلق للزاد، فإن العديد من المرضى في وحدة الرعاية الحرجة لن يحتاجوا التهديئة. تعد طمأننة المرضى من قبل الممرضات على نحو ودي هامة جداً وأكثر فعالية من الأدوية.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

Bovill J G 2000 Mechanisms of anaesthesia: time to say farewell to the Meyer-Overton rule. Current Opinion in Anaesthesiology 13: 433-436

يجب أن يحضن المريض وجميع أقرائه لاستقصاء فرط الحرارة الخبيث حالما تروا التوبة مباشرة. يكتشف ذلك حزمة عضلية لاختبار حساسية عوامل الابتداء Initiating agents.

ينجز التخدير عند المرضى المستعدين لفرط الحرارة الخبيث بأسلوب مأمون safely إجمالاً بالتخدير الوريدي باستعمال البروبوفول والأفيونيات. يجب توافر الداترولين للإعطاء الوريدي في غرف العمليات الجراحية. إن العلاقة غير مؤكدة ما بين متلازمة فرط الحرارة الخبيث مع المتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للدهان (حيث يستعمل فيها الداترولين كمعالجة مساعدة، راجع الفصل 19).

راجع الفصل 35 من أجل الداء السكري.

راجع الفصل 36 من أجل مرض الدرقية.

راجع الفصل 8 و(الجدول 2.8) من أجل الثرفرية porphyria.

الأدواء العضلية Muscle diseases إن المرضى المصابون بالوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis حساسون جداً (غير متحملين) للأدوية المحصرة للوصل العصبي العضلي التنافسي وليس للأدوية المزيلة للاستقطاب. قد يشفى المصابون بمثل التأثير العضلي myotonic dystrophy بسرعة أقل من المصابين بالشكل الطبيعي من الخمود التنفسي المركزي ومن الإحصار العصبي العصلي؛ قد يفشلون في الحصول على الارتخاء بالسكاساميثونيوم.

داء الخلايا المنجلية Sickle-cell disease قد يورث نقص التأكسج والتجفاف السوبة.

الكولينستيراز الكاذبة الالتهودية (عَوَز) Atypical pseudocholinesterase (deficient). يوجد تأخر في استقلاب السكاساميثونيوم والميفاكوريوم. تعتمد مدة الإحصار العصبي العضلي على غط الكولينستيراز الكاذبة.

الضغط المرتفع داخل القحف Raised intracranial pressure قد يصحح أسوأ في التركيز الزفيري العالي للعوامل الإنشائية مثل ايزوفلوران أكبر من 1% أو في نقص التأكسج

- anaesthesia. *Anaesthesia* 53 (S1): 4–12
- Harper N 2001 Inhalational anaesthetics. *Anaesthesia and intensive care medicine* 2: 241–244
- Pollard B J 2001 Neuromuscular blocking agents. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2: 281–285
- Sandin R H et al 2000 Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 355: 707–711
- Whiteside J B, Wildsmith J A W 2001 Developments in local anaesthetic drugs. *British Journal of Anaesthesia* 87: 27–35
- Carter A J 1999 Dvale: an anaesthetic from old England. *British Medical Journal* 319: 1623–1626 (use of medicinal herbs to render a patient unconscious for surgery, before modern general anaesthesia)
- Columb M O 2001 Local anaesthetic agents. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2: 288–291
- Fryer J M 2001 Intravenous induction agents. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2: 277–280
- Gepts E 1998 Pharmacokinetic concepts for TCI

Psychotropic drugs

الأدوية النفسية التأثير

لمعظم الأمراض النفسية المشخصة وفي جميع أطوار الحياة. لقد كانت المداواة النفسية عاملاً هاماً في تعجيل غلق المأوى الفكتوري (Victorian asylums) إذ يشكل الآن جبهة المرضى النفسيين الداخليين جزءاً صغيراً بالمقارنة مع ما كان عام 1954 قرابة 148,000 مريض في إنكلترا وويلز.

القضايا التشخيصية DIAGNOSTIC ISSUES

يقسم التصنيف القديم للاضطرابات النفسية الأمراض إلى الذهانات psychoses والعُصابات neuroses. لا يزال يستعمل مصطلح الذهان psychosis كثيراً لوصف العُلل النفسية الوخيمة التي تتجلى بالهلوس hallucinations والتوهيمات delusions وشلوذات السلوك الرئيسية التي تتضمن فرط النشاط والتخلف والجامود catatonia، التي عادة ما تترافق مع نقص البصيرة. لذا تتضمن الاضطرابات الذهانية المُصام والأشكال الوخيمة من الاكتئاب والهوس. قد ينجم الذهان أيضاً من مواد محظورة غير مشروعة أو حالات عضوية. ربما تقسم الملامح السريرية المُصام إلى أعراض إيجابية تتضمن الهلوس والتوهيمات واضطرابات الأفكار وإلى أعراض سلبية مثل اللامبالاة apathy وتسطح العاطفة وفقر الكلام.

تتضمن الاضطرابات، التي صُنفت سابقاً تحت "العُصابات neuroses" الاكتئاب depression في غياب الأعراض الذهانية، واضطرابات القلق (اضطرابات الملح، واضطرابات القلق المعم، اضطراب الوسواس القهري، والرهاب، واضطراب الإجهاد أو الكرب التالي للصرع)، واضطرابات الأكل. (مثل القهم العصبي anorexia nervosa، والهيام

الملخص

أحدث التقدم في المعالجة الدوائية ثورة في ممارسة الطب النفسي على مدى العقود الستة الماضية. إذ تقدم الأدوية درجة من الاستقرار والتحكم في حياة الأشخاص الذين يعانون من المُصام، أو من علة مزمنة موهنة عميقة الأثر، إذ تشكل الأدوية 2 - 3% من نفقات الصحة الوطنية في المملكة المتحدة. وعلى نحو شبيه تؤثر المداواة في تخفيف العبء عن الأفراد وعائلاتهم ومجتمعاتهم من الاكتئاب، الذي ينتشر على مدى العمر lifetime ليصل إلى واحد من كل ستة من السكان، وهو معتل انتشار كبير. كثيراً ما تحسن الأدوية النفسية مآل prognosis الحالات الشائعة الأخرى مثل اضطرابات القلق، واضطراب نقص الانتباه مع فرط الحركة ADHA والاضطراب الوجداني الثنائي القطب.

تدرس المجموعات الدوائية في هذا الفصل كما يلي:

- مضادات الاكتئاب.
- مضادات الذهان (neuroleptics).
- مثبتات المزاج.
- أدوية القلق، واضطرابات النوم.
- أدوية خرف الزهايمر.
- أدوية اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط.

إن كتابة الوصفة سهل، أما فهم الناس فهو صعب (franz

1883 - 1924). (kafka).

كانت الأدوية النفسية التأثير في عام 1940 محددة بهيدرات الكلورال، والباربيتورات والأمفيتامين. على نحو متباين، يحتوي كتيب الوصفات formulary العصري قوائم لثة دواء نفسي التأثير، لكل منها نجاعة علاجية متاحة

bulima (العصابي) واضطرابات النوم.

تقع الاضطرابات النفسية العضوية أيضاً ضمن نطاق الأنظمة التشخيصية النفسية العصبية (مثل الخرف في داء ألزهايمر) وكذلك الاضطرابات الناتجة عن سوء استعمال المواد (مثل الاعتماد على الكحول والأفيون - راجع الفصل 10)، واضطرابات الشخصية، واضطرابات الطفولة والمراهقة (مثل نقص الانتباه مع فرط النشاط، ومتلازمة tourette والتخلف العقلي (عجز التعلم).

المعالجة الدوائية المتعلقة بالمعالجة السلوكية

DRUG THERAPY IN RELATION TO PSYCHOLOGICAL TREATMENT

لا توجد استراتيجيات علاجية دوائية كاملة للعلل النفسية من دون مراعاة المعالجة النفسية. إنَّ المعالجة النفسية ذات مصمون عريض، ويتراوح مجاها من الاستشارة البسيطة والمعالجة النفسية الداعمة، إلى دورات مستمرة في التحليل النفسي، إلى طرق جديدة مثل المعالجة السلوكية المعرفية.

تتطلب العللُ النهائية كقاعدة عامة (مثل الفصام، والهوس والذهان الاكتسابي) أدوية كخط علاجي أول مع أساليب علاجية نفسية ذات دور إضافي محدود، فهي تعزز المطاوعة الدوائية مثلاً، وتحسن العلاقة الاجتماعية وتساعد الأفراد على التغلب على أعراض الضائقة. تتاح بصورة متباعدة أشكال من المعالجة النفسية من أجل الاكتئاب الذهاني واضطرابات القلق مثل اضطراب الملح واضطراب الوسواس القهري، حيث تقدم كبديل عن الخط العلاجي الأول في المداواة. يعتمد الاختيار بين الأدوية والمعالجة النفسية على إتاحة العلاج، والتاريخ السابق للاستجابة، وتفضيل المريض وقدرته المريض على العمل، نحو ملائم مع المعالجة المختارة. ثم نطاق لاستعمال الأدوية والمعالجة النفسية كتوليفة في العديد من الحالات.

إذا أخذنا الاكتئاب كمثال، فثمة بيئة واضحة على نجاعة الأشكال العديدة من المعالجات النفسية. ويتضمن ذلك المعالجة المعرفية cognitive therapy (حيث يتعرف الأفراد على المظاهر الخاطئة والأفكار السلبية التلقائية ويحاولون التخلي

عنها بطرق تفكير لا تسبب الاكتئاب)، والمعالجة بين الأشخاص interpersonal therapy (التي تركز على العلاقات، والأدوار، والفقدان)، والمعالجة النفسية الديناميكية المختصرة brief dynamic psychotherapy (تحويل محدد الزمن للتحليل النفسي التقليدي) والمعالجة التحليلية المعرفية (معالجة أخرى ذات بنى جديدة محدودة الزمن تولف فيها النقاط الأفضل من المعالجة المعرفية والتحليل التقليدي).

أخيراً، يجب أن نؤكد على أن جميع الأطباء الذين يصفون الأدوية النفسية التأثير هم مكتشفون في العلاقة العلاجية مع مرضاهم. إذ إن الشخص المكتسب الذي يكون طبيبه داعماً وتشاعرياً empathic ويدي اعتقاداً بنجاعة الدواء الموصوف يكون أكثر احتمالاً لمتابعة المداواة على نحو أفضل. تذكر أن معدل الاستجابة للنقل 30 - 40% شائع في التجارب المزدوجة التعمية لمضادات الاكتئاب. يجب أن لا نخطئ تقدير أهمية علاقتنا العلاجية therapeutic relationship عند المرضى إذ تستعرض النجاعة الفارماكولوجية للأدوية التي نستعملها.

الأدوية المضادة للاكتئاب

Antidepressant drugs

يمكن أن تقسم مضادات الاكتئاب على نحو واسع إلى أربعة أصناف رئيسية (الجدول 119)، ثلاثية الحلقات tricyclics (TCA) سميت بعد معرفة بنيتها الثلاثية الحلقات ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين (MAOIs) ومركبات مبتكرة بعضها له علاقة مع TCA أو SSRIs. ينصح الأطباء السريريون الذين يتمتعون الحصول على معرفة عملية لمضادات الاكتئاب أن يتألفوا مع استعمال دواء واحد على الأقل من كل الفئات الأربع المجدولة. تتطلب أسس المعرفة الشاملة وعمياً بالعروق بين أفراد مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والخصائص المميزة للمركبات المبتكرة novel compounds. لما كانت مضادات الاكتئاب متشابهة بدرجة واسعة في مجاعتها العلاجية، فإن وعي شواكل profiles التأثيرات غير المرغوبة له أهمية محاسة.

الجدول 1.19: تصنيف مضادات الاكتئاب		
ثلاثية الحلقات	مضادات استرداد السيروتونين	مضادات أو أكسيداز أحادي الأمين
دونيابين (dosulepin) Dothiepin	فلوكستين Fluoxetine	فينيلزين Phenzazine
أميتريبتيلين Amitriptyline	باروكستين Paroxetine	إيزوكاربوكسازيد Isocarboxazid
لوفبرامين Lofepramine	سيرترالين Sertraline	ترانيلسيبرومين Tranylcypromine
كلوميبرامين Clomipramine	سيتالوبرام * Citalopram	موكلوبيميد Moclobemide (RIMA)
إميبرامين Imipramine	فلووكسامين Fluvoxamine	
تريميبرامين Trimipramine		
دوكسيفين Doxepin		
نورتريبتيلين Nortriptyline		
دهيسيرامين Desipramine		
مركبات جديدة		
نورادرينية رئيسية	ميروتنوبية المعول بدرجة رئيسية	
ريبو كستين Reboxetine (NaRI)	ترازودون † Trazodon	
	نيفازودون † Nefazodon	
مجموعة Mixed		
	فينلافاكسين (SNRI) Venlafaxine	
	ميرتازابين † Mirtazapine (NaSSA)	
	ميلناسيبران † Milnacipran (SNRI)	

أدرج كل صنف class ونحت صنف subclass حسب رتبة تواتر وضعه في المملكة المتحدة UK (1997). اختصارات abbreviations:

RIMA - مضاد أكسيداز أحادي الأمين العكوس؛ NaRI - مضاد استرداد النورادرينالين؛ SNRI - مضاد استرداد السيروتونين والنورادرينالين؛ NaSSA - نورادرينالين ومضاد اكتئاب سيروتونيني المعول.

* سيتالوبرام Citalopram هو مزيج رسمي racemic من أنصاوغات S و R. يكمن النشاط المضاد للاكتئاب للسيتالوبرام في الأنصاوغ S. ربما يقدم Escitalopram أنصاوغ S النقي منافع سريرية تفوق المسحوبات الموجودة.

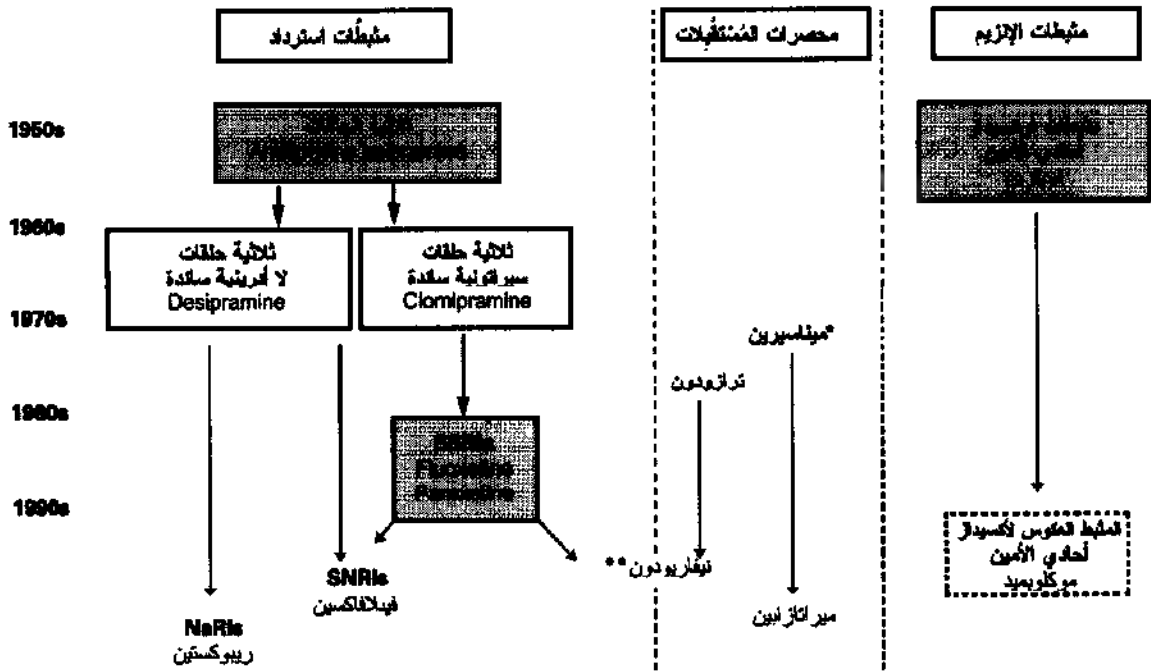
† ترازودون Trazodone ونيفازودون Nefazodone وميرتازابين Mirtazapine (NaSSA) صُنعت كمضادات اكتئاب مُحَصَّرة للمستقبل على أساس مناهضتها لمستقبلات السيروتونين خلف المشيكة postsynaptic (ترازودون ونيفازودون) ومستقبلات ألفا-2 السابقة للمشيك (ترازودون وميرتازابين). يمتلك اليفازودون نشاطاً ضعيفاً كمضاد لاسترداد السيروتونين الانتقائي SSRIs.

¶ غير متوافر في المملكة المتحدة.

عامي 1957 و 1961 (الشكل 1.19)، وطورت MAOIs من عوامل مُضادة للسُّل حيث لوحظ حينها بأنها ترفع المزاج mood. علق الإيميبرامين من الدواء المضاد للذهان أي كلوربرومازين على نحو مستقل، ووجد أنه يمتلك خصائص مُضادة للاكتئاب بدلاً من خصائصه المضادة للذهان. تضمن صنف مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات على مدى 25 سنة التالية إلى أكثر من عشرة عوامل ذات شواكل فارماكولوجية متغايرة المنشأ وقد أدت التعديلات الأخرى على بنية الأدوية الثلاثية الحلقات الأصلية إلى ظهور الترازودون كمضاد

يسى لتصنيف البديل لمضادات الاكتئاب فقط على آلية الفعل (الشكل 1.19). إنَّ معظم مُضادات الاكتئاب التي تتضمن SSRIs, TCAs والمركبات ذات العلاقة تعد كمضادات لاسترداد reuptake inhibitors. تعد بعض العوامل الجديدة مثل الترازودون trazadone والميرتازابين mirtazapine على أنها مُحَصِّرات للمستقبلات بينما تعد MAOIs مضادات إنزيمية.

ظهرت أول مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (إميبرامين imipramine وأميتريبتالين amitriptyline) بين MAOIs



الأصناف الرئيسية للأدوية ضمن الصندوق boxed، تمثل للحقول المظللة المجموعات الثلاثة الرئيسية المضادة للاكتئاب: الثلاثية الحلقات (TCAs)، ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) ومثبطات أوكسيداز أحادي الأمين.

المركبات الجديدة تركت دون تأطير،

NaRI - مثبط استرداد النورأدرينالين،

SNRI - مثبط استرداد النورأدرينالين والسيروتونين،

RIMA - مثبط قابل للعكس للأوكسيداز أحادي الأمين،

* ميانسرين Mianserin: بادر الاستعمال بسبب مشاركته مع فقر الدم اللاتسجم.

** نيفازودون Nefazodone: مثبط استرداد ومُحصِر للمُنشِطَة.

الشكل 1.19: مخطط مجريات تطوير الأدوية المضادة للاكتئاب وتصميمها حسب آلية الفعل.

آلية الفعل Mechanism of action

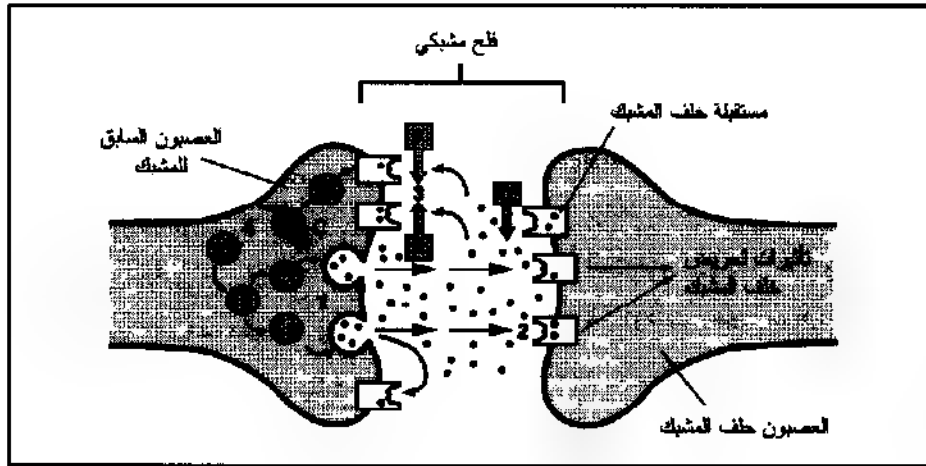
للاكتئاب (متميز فارماكولوجياً).

فرضية أحادي الأمين *monoamine hypothesis* تفترض، في الاكتئاب، وجود عَوَز في الناقلين العصبيين النورأدرينالين والسيروتونين في الدماغ الذي يعدّل بتأثير مُضادات الاكتئاب. يمكن للأدوية التي تؤثر في الاكتئاب أن تعوّر تخزين الأمين، أو إطلاق الأمين أو قبضه (الشكل 2.19). يتميز بذلك تركيز الأمينات في النهايات العصبية و/أو المستقبلات حلف المشبك. دُعِمت فرضية أحادي الأمين باكتشاف الأمفيتامين *amfetamine* الذي يطلّي الوردأدرينالين والدوبامين قبل المشبك من مخازنها ويجمع من استردادها، ويملك الأمفيتامين تأثيراً مضاداً للاكتئاب ضعيفاً، بينما

وصل صنف جديد بالكامل من مُضادات الاكتئاب مع مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs في عام 1980، أولاً الفلافوكسامين *fluvoxamine* ثم تبعه مباشرة الفلوكسيتين *fluoxetine* (بروزاك Prozac). ولقد شكل صنف SSRI نصف وصفات مُضادات الاكتئاب في المملكة المتحدة في خلال عشر سنوات. وكانت التطورات الأخرى في تطوير مُضادات الاكتئاب بمركبات مبتكرة *novel compounds* مثل الفيلافاكسين *venlafaxine* والريوكسيتين *reboxetine* والنيفازودون *nefazodone* والميرتازابين *mirtazapine* ومثبط أوكسيداز أحادي الأمين القابل للعكس أي الموكلوبيميدي *moclobemide*.

clomipramine لإحصار استرداد السيروتونين أكثر من النورأدرينالين. يستطيع المركب الجديد الفينلافاكسين venlafaxine ممارسة تثبيط قوي لاسترداد كلا الناقلين، يظهر النشاط النورأدريناليسي بجرعات أكثر من 200 ميلي غرام/يومياً. يسبب الميرتازابين أيضاً زيادة في الانتقال العصبي النورأدريني والسيروتونيني، من خلال مُناهضة المُستقبلات الذاتية - ألفا- قبل السابقة للمشبك (المُستقبلات التي تتوسط الارتجاع السليبي لإطلاق الناقل، أي، نظام ارتجاع ذاتي التثبيط autoinhibitory feedback system). يمتلك نيفازودون nefazodone خصائص مثبطة ضعيفة لاسترداد السيروتونين ويمتلك كذلك تأثيرات مُناهضة معقدة رئيسية على مُستقبلات السيروتونين حلف المشبك، تتشارك هذه الخاصة مع الترازودون trazodone.

الريزيربين reserpine وهو العامل الخافض لضغط الدم يمنع تخزين النورأدرينالين الطبيعي مما يسبب الاكتئاب، كما يفعل النفاذ التحريبي لظليقة السيروتونين أي تريبتوفان tryptophan. لقد وُضحت أهمية السيروتونين باكتشاف إمكانية تعرض المرضى المكتئبين للتنظيم الازل down regulation لبعض مُستقبلات السيروتونين خلف المشبكة. تعمل مثبطات استرداد السيروتونين الوعية كما يدل عليها اسمها على نحو سائد. يجمع استرداد السيروتونين ويمتلك تأثيرات محدودة أكثر على استرداد النورأدرينالين. تثبط مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات عموماً استرداد النورأدرينالين، ولكن كثيراً ما تختلف تأثيراتها على استرداد السيروتونين؛ يمتلك الديسبرامين desipramine والبروتريبتلين protriptyline فرصة أقل لرفع تراكيز السيروتونين، بينما يميل الكلوميبرامين



العمليات الفيزيولوجية في المشبك:

1. عندما تصل الإشارة الكهربائية إلى المطراف قبل المشبكي، تندمج الحويصلات الأمنية قبل المشبكية في الغشاء العصبوني وتطلق محتوياتها في الفج المشبكي synaptic cleft.
 2. ترتبط الأمينات في الفج المشبكي بالمُستقبلات خلف المشبك وتسبب استجابة مشبكية.
 3. قد تنزع الأمينات من الفج المشبكي باستردادها إلى العصبون السابق للمشبك.
 4. يسلط إنزيم أوكسيداز أحادي الأمين الأمينات السابقة للمشبك.
- تأثيرات مُضادات الاكتئاب:
- A. تمنع ثلاثيات الحلقات الاسترداد السابق للمشبك للأمينات: النورأدرينالين والسيروتونين.
 - B. تحصر SSRIs على نحو سائد استرداد السيروتونين.
 - C. تنقص MAOIs من نشاط أوكسيداز أحادي الأمين الذي يعطل الأمينات السابقة للمشبك (تاركة بذلك أمينات أكثر لتتعلق في الفج المشبكي).
 - D. تحصر بعض مُضادات الاكتئاب (نيفازودون nefazodone) المُستقبلات حلف المشبك مباشرة.

الشكل 2.19: آلية فعل الأدوية المُضادة للاكتئاب في المشبك synapse.

3A4 و 2C9 أن توسط إزالة المثيلة desmethylation من SSRI سيرترالين إلى مستقبلاته الرئيسية.

الجدول A2.19 الأدوية النفسية التأثير (وبقية الأدوية المتفاهة) المعروفة كركائز CYP 2D6 وكمنظمات.	
مبططات CYP 2D6	
مضادات الاكتئاب	باروكستين
	Paroxetine
	فلوكستين
	Fluoxetine
ركائز CYP 2A6	
مضادات السعال	متفرقات
كلوربرومازين	ديكسيفلورامين
Paroxetine	Dexfenfluramine
فلوكستين	أوبيويد
Fluoxetine	Opioid
سيالوبرام	كوداين
Citalopram	Codaine
سيرترالين	هيدروكوداين
Sertraline	Hydrocodone
فيلافاكسين	ديفيدروكوداين
Venlafaxine*	Dihydrocodeine
أميتريبتيلين	ترامادول
Amitriptyline	Tramadol
كلومبرامين	إثيل مورفين
Clomipramine	Ethyl Morphine
ديسبرامين	تينامفيتامين
Desipramine	Tenamfetamine
إمبرامين	إيكستاسي ('Ecstasy')
Imipramine	
نورتريبتيلين	بوبروبيون
Nortriptyline	Bupropion
	بلوكار β-blocker
	بروبانولول
	Propanolol
	ميتوبرولول
	Metoprolol
	تيمولول
	Timolol
	بوفارالول
	Bufaralol

الركيزة هي مادة تعمل وتؤثر في الإنزيم. الإنزيم للحرش يجعل استقلاب الأدوية الموصوفة المشتركة التي تكون ركائز للإنزيم نفسه، منقسماً تأثيراتها الإنزيم المبطط يؤثر استقلاب الأدوية الموصوفة لشراكة فيريد تأثيراتها (انظر الفصل 7، الاستقلاب). وإن السامس بين الأدوية التي تكون ركائز الإنزيم نفسه قد يتأخر استقلاب ويرداد التركيز الدلاري وتتمتع التأثيرات العلاجية ولتأثيرات الصائرة.

* يكثف CYP 2D6 فقط في تعطيل الفينيلانكسين إلى مستقلب فعال وتعد منضبطت تأثر 2D6 بمجموعة الأهمية.

الجدول B2.19 الأدوية النفسية التأثير (وأخرى متفاهة) معروفة كركائز CYP 3A4، منظمات ومحررات.	
مبططات CYP 3A4	
مضادات الاكتئاب	أدوية أخرى
نيفازودون	سيميتدين
Nefazodone	Cimetidine
فلوكستين	إريثروميسين
Fluoxetine	Erythromycin
	كيتوكونازول
	Ketoconazole
	وعصارة عرعر (and grapefruit juice)
ركائز CYP 3A4	
مضادات الاكتئاب	مزيلات القلق، منومات
فلوكستين	ألدبرولام
Fluoxetine	Buprenorphine
سيرترالين	بوسبيرون
Sertraline	Buspirone
أميتريبتيلين	ديازيبام
Amitriptyline	Diazepam
إمبرامين	ميدارولام
Imipramine	Miltazapine
نورتريبتيلين	تريازولام
Nortriptyline	Triazolam
ترازودون*	زوبيكلون
Trazodone*	Zopiclone
	هالوبريدول
	Haloperidol
	كوتياپين
	Quetiapine
	سيرتيندول
	Sertindole
	أسموديبين
	Amlodipine
	أدوية أخرى
	Other drugs
	أمودارون
	Amiodarone
	أوميبرازول
	Omeprazole
	موانع الحمل العمومية
	Oral contraceptives
	سيمفاستاتين
	Simvastatin
محررات CYP 3A4	
مضادات الاكتئاب	متفرقات
عشبة القديس جون St. John's Wort	كربامازيبين
	Carbamazepine
	فينوباربيتال
	Phenobarbital
	فينيتوين
	Phenytoin

* mCPP المستقلب المعال للترازودون، هو ركيزة CYP 2D6، تلاحظ التأثيرات غير المعروفة بإعطاء الترازودون بالتزامن مع مثبطات 2D6 التي تنضم الفلوكستين وباروكستين.

الحديثة.

- قد تكون MAOIs القديمة (مثل فينيلزين *phenelzine*) أكثر فعالية من باقي الأصناف في الاكتئاب اللامؤدجي، وهو شكل من العلة المكتسبة حيث يحتفظ بتفاعلية المزاج، وقد يكون نقص الطاقة شديداً، وتكون الملامح البيولوجية متناقضة مع المتلازمة الطبيعية، مثل زيادة النوم والشهية وكسب الوزن.
- تروحي اليقظة بأن المرضى الذين أدخلوا للمستشفى باكتئاب وحيم، تكون لديهم أصناف TCAs (أيضاً *venlafaxine*) أكثر فعالية بقليل من MAOIs وكذلك SSRIs.

الانتقاء SELECTION

يجب انتقاء مُضاد الاكتئاب ليوافق متطلبات المرضى الفردية، مثل حاجتهم للتأثير المهدئ أو احتساب التأثيرات المُسكارينية (ولاسيما عند المسنين). يستند الاختيار في غياب العوامل الخاصة إلى التحمل والسلامة في الجرعة المفرطة وإمكانية الوصول إلى الجرعة الفعالة. تعد مشبطات استرداد السيروتونين الانتقائية *SSRIs*; *lofepramine*, *mirazapine*, *nefazodone*, *reboxetine* and *venlafaxine* أبرز ما ينجز هذه الاحتياجات وأفضلها.

طرز الاستعمال MODE OF USE

يجب فعل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات TCAs في تحسين المراج بالأسبوعين الأولين من المعالجة، ويستغرق 4 أسابيع على الأقل ليكون تجربة كافية. تلاحظ الاستجابة الصغرى خلال هذه الفترة. ولكن يفضل أن تمتد التجربة حتى 6 أسابيع لمشاهدة أي منفعة أخرى يمكن تحصيلها. قد يعاين المرضى بدرجة متباينة من تأثيرات غير مرغوبة للدواء مباشرة بعد البدء بالمعالجة (ويجب تحذيرهم) ولكن غالباً ما تتناقص مثل هذه الأعراض مع الزمن. تعابر جرعة البدء المتحملة عموماً مثلاً: أميتريبتيلين 30 - 75 ميلي غرام/ يومياً (25 - 50 ميلي غرام/يوم من الأميتريامين)، مع زيادة أسبوعية لتمييز الجرعة العلاجية الأدنى التي عادة ما تكون حوالي 125 ميلي غرام/ يومياً (140 ميلي غرام/ يوم من أجل

ينتج العديد من هذه الأدوية مُستقلبات فعالة تطيل فعلها (مثل الفلوكستين *fluoxetine* الذي يستقلب إلى نورفلوكستين عمره النصفى 200 ساعة). تعد المنتجات الاستقلابية لبعض مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات مُضادة للاكتئاب بحد ذاتها، مثلاً: النورتريبتيلين (من الأميتريبتيلين)، والديسميرامين (من اللوفيرامين) والإميرامين (من الكلوميبرامين) يتراوح العمر النصفى لمُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات بمعدل 15 ساعة (إميرامين *Imipramine*) إلى 100 ساعة (بروتريبتيلين *protriptyline*)، ويتراوح العمر النصفى لمُثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية 15 ساعة (فلوفوكسامين) و 72 ساعة (فلوكستين).

يملك حوالي 7% من السكان القوقازيين Caucasian نشاطاً إنزيمياً محدود جداً للـ CYP 2D6. وتبين أن الجرعات المعيارية للنوي الاستقلاب الضعيف لمُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات غير قابلة للتحميل، ولهذا فيتم غالباً البدء بجرعة منخفضة جداً. إذا تم تحميل الدواء، فقد تثبت مقياس التركيز البلازمي الشك بأن المريض مُستقلب ضعيف *poor metabolisers*.

النجاعة العلاجية THERAPEUTIC EFICACY

يجب أن يستجيب للأدوية المُضادة للاكتئاب المقدمة والموصوفة بجرعة كافية والتي تؤخذ بانتظام، حوالي 70% - 60 من المصابين باكتئاب معتدل إلى وخيم خلال 3 - 4 أسابيع. لقد أظهر تحليل ميتا *Meta-analyses* بينة صغيرة بأن أي دواء خاص أو صنف مُضاد للاكتئاب هو أنجح من الأدوية أو الأصناف الأخرى، ولكن ثمة أربعة استثناءات لهذا البيان العام.

- تروحي التجارب الصغيرة بأن جرعة عالية من عامل SNRI الفينلافاكسين *venlafaxine* (أكثر من 150% ميلي غرام/ يوم) قد تمتلك بجماعة أكثر من باقي مُضادات الاكتئاب.
- يظهر بأن الأميتريبتيلين *Amitriptyline* أكثر فعالية بقليل من باقي TCAs وأيضاً SSRIs ولكن هذه الميزة تكون منقوصة بسبب تحمله الضعيف (العسر) نسبياً مقارنة مع العوامل

تبديل مُضادات الاكتئاب وإيقافها

CHANGING AND STOPPING ANTIDEPRESSANTS

عندما يفشل مُضاد الاكتئاب من خلال نقص نجاعته على الرغم من التجربة الكافية أو نتيجة التأثيرات الجانبية غير المقبولة، يُنصح عموماً باللجوء إلى صنف مختلف. يعد من المنطقي عند المريض الذي لا يستجيب لدواء SSRI محاولة استعمال TCAs أو مركب حديث مثل venlafaxine أو reboxetine أو mirtazapine. قد تسبب هذه الخيارات زيادة في النورأدرينالين المشبكي أكثر من SSRI غير الفعال. ثمة بينة توحي بأن المرضى الذين يفشلون في الاستجابة لدواء SSRI قد يستجيبوا لدواء مختلف ضمن الصنف نفسه، وهذا أسلوب يكون مفيداً على نحو خاص عندما تكون الأصناف الأخرى المضادة للاكتئاب غير ناجحة سابقاً أو ممنوعة الاستعمال أو تمتلك ميزات غير مرغوبة للطبيب أو المريض. مثلاً المريض الذي يتحسس لاحتجاب زيادة الوزن قد يفصل أن يجرب SSRI مرة ثانية بعد المشل البدئي بدلاً من التحول إلى TCAs أو MAOIs لأن هذين الصنفين يمدان سبباً شائعاً لزيادة الوزن. قد يفيد أيضاً الوعي للفروق بين الأدوية ضمن الصنف الواحد فمثلاً قد تكون تأثيرات الكلوميبرامين clomipramine المفردة للسيروتونين أكبر من الثلاثية الحلقات الأخرى، مفضلة عند المريض الذي لا يستطيع تحمل أي صنف دوائي آخر.

عند التبديل When changing بين SSRIs و/أو TCAs يجب أن تنقص الجرعات بالتدرج على مدى 2 - 4 أسابيع. عندما يدخل دواء جديد فيجب أن يُخفف القدم ويزداد الجديد بطريقة تبادلية cross-tapered، أي، تزداد الجرعة تدريجياً بينما ينقص الدواء البديل. يجب تدبير التبديل إلى MAOIs أو استعاده بحذر شديد نتيجة أخطار التأثير بين أصناف مُضادات الاكتئاب. لذا لا يمكن إدخال MAOIs خلال أسبوعين من إيقاف الباروكستين paroxetine أو السيرترالين أو الثلاثي الحلقات (3 أسابيع من أجل اليميبرامين والكلوميبرامين مع التراينلسيرومين وهو خطر بصفة خاصة)، وحتى بعد 5 أسابيع من إيقاف الفلوفوكستين، لأن مستقبله الفعال يمتلك عمراً نصفياً طويلاً جداً (9 أيام). يجب

لوفيرامين) فيقص وقع الأعراض الضائرة قبل تطور درجة التحمل (والمفعلة العلاجية). إن جرعات البدء المحفوظة ذات أهمية خاصة عند المرضى المسنين. عندما يصل الدواء للجرعة العلاجية الأدنى ويستغرق 4 أسابيع عندها فقط يعد احتسار الاستجابة أو عدم الاستجابة كافياً.

يحصل لدى بعض المرضى استجابة أو هدأة باجرعات تحت العلاجية subtherapeutic doses، لأسباب تتعلق بجراثك الدواء والاستقلاب الفردي، أو طبيعة الاكتئاب المحدودة ذاتياً أو بتأثير الفعل (يعزز بتجربة الآثار الجانبية ويقترح بأن الدواء يجب أن يمتلك بعض الفعل).

مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات TCAs تعطى بجرعات مقسمة أو كجرعة مسائية مفردة للمركبات الأكثر هدئة.

مشبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs تمتلك ميزة عن الثلاثية الحلقات ببساطة الإدخال والاستعمال. غالباً ما تكون معايرة الجرعة غير ضرورية إذ إن الجرعة العلاجية الأدنى يمكن تحملها عادة كجرعة يديّة. لا يطلب تقسيم الجرعة وتعطى جرعة مفردة صباحية أو مسائية. توحى البينة بأن المريض الذي يبدأ بالمعالجة بأدوية SSRIs يرجح أن يصل للجرعة الفعالة أكثر من هؤلاء الذين يستعملون TCAs في البدينة.

المركبات الجديدة The novel compounds. عادةً ما يتطلب النيفازودون والترارودون معايرة للحصول على الجرعة العلاجية الأدنى وهي على أقل تقدير 200 ميلي غرام/يوم. قد تحدث الاستجابة للروبوكستين والفينلافاكسين والميرتازابين بالجرعة البدينة، ولكن قد يتطلب الأمر زيادة بعض الجرعات عموماً. يرخّص الفينلافاكسين venlafaxine لمعالجة الاكتئاب المقاوم على المعالجة بجرعة تدرجية من 75 إلى 375 ميلي غرام/يوم. ثمة حاجة لمعايرة الجرعة عندما تستعمل MAOIs على الرغم من أن جرعات البدء الموصى بها (الفينيلزين phene-azine 15 ميلي غرام/ثلاث مرات يومياً) قد تكون فعالة على نحو غير مشابه للأصناف الدوائية الأخرى، يوصى بعد الاستجابة إنقاص الجرعة إلى جرعة المُداوَمَة maintenance dose.

للمزاج *mood stabilizer lithium*. قد يكون الليثيوم فعالاً حقاً كمعالجة أحادية في الاكتئاب ولكنه لا يفضل بسبب شاكلة تأثيره الضائر والحاجة لرصد تركيزه البلازمي. إن وصفه ببوليفة مع مُضادات الاكتئاب السي فشلت في إحداث الهدأة أكثر عادةً، وتوحي البيئة بأن ما يقارب 50% من المرضى الذين لا يستجيبون لمُضادات الاكتئاب المعيارية يمكن أن يستجيبوا بإضافة الليثيوم. تتطلب إضافة الليثيوم معايرة التركيز البلازمي بحرص للوصول للمجال العلاجي مع تحقق دوري بعد ذلك ومراقبة السمية.

الهرمونات الدرقية *Thyroid hormones* تساعد أيضاً الفعل المضاد للاكتئاب. ويعتقد أن توليفة ثلاثي يودوثيرونين (T_3) و TCAs تكون أكثر فعالية. (ولكن قد تزداد تأثيرات لوفيرامين *lofepramine* بالليفوثيروكسين إلى مدى يتطلب اجتناب الإعطاء المشترك لهما). قد يزيد أيضاً الحمض الأمينسي المصاوغ ل-تريبتوفان *L-tryptophan* طليعة السيروتونين، ولكن يجب تقييد مثل هذا الاستعمال بالاختصاصيين في المستشفى؛ الذين ينبغي لهم رصد الوظيفة الدموية *hematological* (تشارك مع كثرة اليوزينيات ومتلازمة الألم العضلي على الرغم من أن هذا قد ينجم عن شائبة *impurity* بدلاً من التريبتوفان المياسر *L-tryptophan* نفسه). قد تساعد مُحَصِّرة المستقبلات B الأدرينية، أي البيدولول *pindolol* على زيادة فعل SSRIs. قد يفعل البيدولول بالارتباط مع المستقبلات الذاتية السيروتونية وبذلك يتداخل بآلية استتبابية *homeostatic* تعمل على إنقاص تراكيز السيروتونين بعد الارتفاع الأولي بفعل SSRIs.

لا تعدُّ استراتيجيات الزيادة هذه مثالية، إذ يتطلب ذلك رصد البلازما (الليثيوم، تريبتوفان، T_3) أو تعريض المريض لسمية محتملة (ليثيوم، تريبتوفان) أو امتلاك فقط بيئة معتدلة مبنية على النجاعة (ثلاثي يودوثيرونين، يسندولول).

استقطابات أخرى لمُضادات الاكتئاب

OTHER INDICATIONS FOR ANTIDEPRESSANTS

قد تنفع مُضادات الاكتئاب في معظم أشكال اضطراب

بأسلوب مشابه عدم إدخال TCAs و SSRIs حتى بعد - 3 أسابيع من إيقاف MAOI (لأنها مضطبات عكوسة، انظر آفام). إن استعمال moclobomide وهو مثبط أوكسيداز أحادي الأمين لا يتطلب فترة غسل washout.

عندما تحصل الهدأة عند المريض *When a patient achieves remission* يجب أن يستمر مُضاد الاكتئاب لمدة 9 أشهر على الأقل بالجرعة التي أعادت المزاج لطبيعته. يترابط إنقاص الجرعة المتسر أو سحب الجرعة مع ازدياد اختطار النكس. في الحالات التي يحدث فيها ثلاث نوب أو أكثر من نوب الاكتئاب، توحي البيئة بأن الاستمرار المديد لمُضاد الاكتئاب يقدم تحسناً من نكس آخر محتم في السنوات الثلاثة التالية.

عند إيقاف استعمال *When ceasing use* مُضاد الاكتئاب يجب أن ينقص على مدى 6 أسابيع لتجنب متلازمة الانقطاع (تضمن الأعراض: القلق، واهياج، والغثيان، وتأرجح المزاج). يتصاحب انقطاع SSRIs والفينيلافاكسين *venlafaxine* إضافة لما سبق مع الدوخة، والإحساس الشبيه بالصدمة الكهربائية والمذل. وربما تسبب الأدوية القصيرة الأمد التي لا تملك مستقبلات فعالة مثل هذه المشاكل، يترابط الباروكسيتين *paroxetine* بصفة خاصة مع أعراض السحب الوخيم الذي يتضمن الأحلام السيئة، والمذل والدوخة (التي قد تشخص على نحو خاطئ بأنها التهاب التيه *labyrinthitis*).

الازدياد AUGMENTATION

يستعمل الازدياد لتعزيز تأثيرات مُضادات الاكتئاب المعيارية، مثل إضافة دواء إلى آخر، عندما يفضل دواءان أو أكثر في تخفيف الأعراض الاكتئابية على الرغم من المعالجة بجرعة كافية ولزمن كافٍ. لقد قدمت النجاعة العلاجية للعوامل الجديدة مثل *venlafaxine* للأطباء السريريين خيارات أخرى حيث يميلون الآن لاستعمالها قبل الازدياد *augmentation* ولكن قد تستعمل لمتابعة.

يعد الازدياد شائعاً باستعمال كربونات الليثيوم المشتة

القلق التي تشمل اضطراب الهلع والقلق المتعمم، واضطراب الكرب التالي للرضح، واضطراب الوسواس القهري والرهاب الاجتماعي (انظر لاحقاً).

تعد SSRIs فعالة في الحالات الخفيفة من اضطراب الأكل أي الشهام العصبي *bulimia nervosa* ولاسيما الفلوكسيتين (تتطلب جرعات أعلى من الاكتئاب). يعد هذا التأثير مستقلاً عن الاكتئاب (الذي قد يوجد) وقد يكتسب فعله على أنظمة النقل بدلاً من تلك المكتشفة نحو الاكتئاب. يظهر أن مضادات الاكتئاب غير فعالة في القهيم العصبي *anorexia*

ADVERSE EFFECTS

التأثيرات الضائرة

لما كانت معظم مضادات الاكتئاب تمتلك نجاعة علاجية متشابهة، فالمرار المتعلق بانتفاء الدواء يستند غالباً إلى شواكل profiles التأثير الضائر واحتمال إحداثه للسمية.

مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات

Tricyclic antidepressants (TCAs)

يعدُّ الفعل المضاد للمُسكَّرين التأثير غير المرغوب الشائع والذي يتضمن جفاف الفم الذي يوجب لنخر الأسنان وتعيم الرؤية وصعوبة المطابقة وارتفاع ضغط باطن العين (قد يورث الزرق *glaucoma*)، وانسداد عنق المثانة (الذي يؤدي لاحتباس بولي عند الذكور المسنين).

قد يعا سي المرضى أيضاً من نقص ضغط الدم الوضعي (غير تثبيط المستقبل ألفا الأدرينية) والتي غالباً ما تكون عاملاً محدداً لاستعمالها عند المسنين وتتداخل مع الوظيفة الجنسية، وكسب الوزن (غير حصار مُستقلات H₁ الهستامينية) واستطالة فترة QT مع مخطط كهربية القلب التي تؤهب لاضطراب نظم قلبي ولاسيما بالجرعة المفرطة (يمنع استعمال TCAs بعد احتشاء عضل القلب).

تعد بعض TCAs (ولاسيما التريميبرامين *trimipramine* والأميتريلين) مهدئة بشدة عبر مولفة الأفعال المضادة للهستامين والمُحصِرة لألفا الأدرينية. وهذا يسبب مشكلات خاصة عند هؤلاء الذين يكتنف حياتهم قيادة السيارات (العربات) أو إنجاز مهمات حاذقة. قد تنفع التهدئة عند بعض

المرضى مثل الشخص المكتئب بدرجة واضحة ولديه طراز مزق من النوم أو الهياج الواضح.

لايبدأ من تذكر وجود تغايرية كبيرة في شاكلة التأثير الضائر بين مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات. إذ يسبب الإيمبرامين واللوفيرامين تركيناً خفيفاً سبياً، ويترايط اللوفرامين مع نأثيرات خفيفة مضادة للمسكَّارين (ولكن يجمع استعماله عند المصابين بمرض كبدي وخيم).

الجرعة المفرطة *Overdose*. يعد الاكتئاب عامل احتطار لكل من الانتحار التظاهري *parasuicide* والانتحار التام. ويشيع استعمال مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (TCAs) عند الذين يتعملون أذى أنفسهم. يمتلك الدوثيين *Dothiepin* (الأميتريبتلين سمية خاصة بفرط الجرعة إذ ألقما مسؤولان عن 300 وفاة في المملكة المتحدة كل سنة على الرغم من توافر العديد من مضادات الاكتئاب البديلة. بينما تكون الوفاة من فرط جرعة اللوفرامين *lofepramine* أقل بحوالي 15 مرة، ويشغل الكلوميبرامين *clomipramine* والإيمبرامين مواضع متوسطة.

الملامح السريرية *Clinical features* لفرط الجرعة تعكس فارماكولوجية مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات. ينجم عن التأثيرات المضادة للمُسكَّارين جلد جاف دافعي ناجم عن توسيع الأوعية، وتثبيط التعرق، تعيم الرؤية من شلل المطابقة، توسع الحدقة واحتباس بولي.

يبلد الوعي ويحمد النفس وقد يطور انخفاض الحرارة. تتضمن العلامات العصبية فرط المنعكسات، والرمع العضلي *myoclonus* والحول المبتعد. قد تترافق استجابة أحمص القدم الباسطة بدرجة قليلة من اعتلال الوعي وتقدم نطاقاً لتشخيص التخليط، كما في الضرر النوي للدماغ. تحدث الاحتجاجات عند نسبة من المرضى، وتحدث الهلاوس والهديان حلال استعادة الوعي، التي غالباً ما تترافق مع سحب غطاء القماش.

يعد تسرع القلب الجيبي ملمحاً شائعاً (ينتج عن حصار مبهمي) ولكن تترافق شذوذات التوصيل القلبي مع تسم معتدل إلى وخيم، وقد تسبق اضطرابات النظم التسرعية أو

الهستامينية المفعول المشاهدة مع TCAs. لا يرتبط استعمالها مع كسب الوزن، وعلى نحو نقيض تحرض على فقد الوزن عبر التأثيرات المقهمة anorectic. تعد SSRIs مأمونة نسبياً بجرعتها المفرطة.

متلازمة السيروتونين The serotonin syndrome تعدّ نادرة لكنها مضاعفة خطيرة لمشطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs، وعالماً ما تؤدي ملامح التلملل والرُعاش والارتعاد shivering والرمع العضلي إلى الاختلاجات، والسبات، والموت. يزداد الاختطار بالإعطاء المشترك مع أدوية تعزز انتقال السيروتونين ولاسيماً MAOIs، ودواء السوماتريبتان sumatriptan المُصاد للشقيقة و St. John's Wort.

ملاحظة Note. عند مقارنة SSRIs و TCAs عند المرضى المنقطعين عن العلاج، تظهر معظم تحاليل ميتا meta analyses منفعة قليلة في تفضيل SSRIs. أظهرت المقارنات التي استنتت أدوية TCAs التي تمتلك تأثيرات مُضادة للسكارين بارزة (أميتربتيلين والإيميرامين) مانع هامشية في تفضيل SSRIs أو عدم وجود فرق بين المجموعتين. ولابد من الملاحظة بأنه على الرغم من التأثيرات المضادة الواضحة، يميل الأميتربتيلين والإيميرامين لانتقاء على نحو معياري من TCAs مقاب SSRIs التي قورنت معها. يعد lofepramine ثاني أكثر دواء موصوف في المملكة المتحدة، وأحد أدوية TCAs التي سبب هذبة قليلة، و يمتلك بصع تأثيرات مُضادة للسكارين وبعد مأموناً مثل SSRIs في جرعة المفرطة؛ وله تمثيل أقل في تحييل ميتا.

المركبات الحديثة Novel compounds

الفينلافاكسين Venlafaxine يتتج بعض التأثيرات غير المرغوبة التي تشبه SSRIs مع معدل وقوع أعلى للنعيان. يعد فرط ضغط الدم الثابت (الناتج عن حصار استرداد النورأدرينالين) مشكلة لدى نسبة مئوية صغيرة عند المرضى بالجرعة العالية؛ يجب رصد ضغط الدم عندما يوحد أكثر من 200 ميلي غرام يومياً.

اضطرابات النظم البطيئة. قد ينجم نقص ضغط الدم عن توليفة من اضطراب نظم القلب ونقص قلووية العضلة القلبية وتوسع أوعية الموسعة الوريدية.

تكفي المعالجة الداعمة لمعظم الحالات. يستعمل الفحم المنشط activated charcoal فموياً للوقاية من أي امتصاص آخر من السبيل الهضمي وقد يعطى للمريض الواعي في المنزل قبل نقله للمستشفى. قلماً تحدث الاختلاجات عند تجنب التنبيه غير الضروري، ولكن غالباً ما تسبق النوب الوخيمة والمتواترة اضطرابات النظم وتوقف القلب ويعد كتبها بالديازيبام هاماً. يجب أن يقاوم إجراء معالجة اضطرابات النظم القلبية إذا كان نتاج القلب والإرواء السيجي كافياً. يعدّ تصحيح نقص التأكسج بالأكسجين والحماض بالتسريب الوريدي ليبيكربونات الصوديوم من التدابير الأولية الملائمة والكافية عادة.

الريوكسيتين Reboxetine ليس له علاقة ببيوية بالعوامل الثلاثية الحلقات ويفعل على نحو سائد بتثبيط استرداد النورأدرينالين. يُزعج التأثير المضاد للسكارين أقلية من المرضى فقط، قد يحدث نقص ضغط الدم والعنانة عند الذكور، وبعد مأموناً نسبياً في حالة فرط جرعة.

مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)

تمتلك مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs محالاً من التأثيرات غير المرغوبة تتضمن النعيان والقهم والدوخة والاضطراب المعدي المعوي، والهياج وتعذر الجلوس akathisia (تلملل حركي) واللايفغافية anorgasmia (فشل حرة هزة الجماع). ولا تسبب التأثير المهدئ المباشر ويعد ذلك ميزة عند المرضى الذين يحتاجون لسياسة لمربات. يمكن لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs أن تعرقل (تمزق) نمط النوم مع ازدياد اليقظة والنقص العابر في كمية النوم ذي حركات العينين السريعة REM وازدياد حفاء REM، ولكن يتحسن النوم بالنهاية نتيجة ارتفاع المزاج. لا يسبب هذا الصنف من مُضادات الاكتئاب مشكلات نقص الضغط الوضعي، أو التأثيرات المضادة للسكارين أو التأثيرات المضادة

مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات ومثبطات استرداد

السيروتونين الانتقائية TCAs and SSRIs

تأثيرات الديناميكية الدوائية Pharmacodynamic

interactions. يسبب العديد من TCAs تهمة لذا فالإعطاء المتزامن مع عوامل مهدئة أخرى مثل المسكات الأفيونية، ومضادات الحياتين، وحالات القلق، والمنومات والكحول قد تؤدي إلى نعاس مفرط ونيمومة هاربة. قد تمتلك معظم TCAs تأثيرات قلبية غير مرغوبة ولا سيما تطاول فترة QT. يمكن أن ينشأ اختطار مشابه لتطاول QT بالعديد من الأدوية القلبية الوعائية والتي تشمل الأميدودرون، والديسوبيراميد، والبروكاياميد، والبروبامبيون، والكينيدين، والتريفينادين، والعوامل النفسية التأثير أيضاً مثل اليموزيد pimozone والسيرتيدول sertinidole والثيوريدارين thioridazine. يعزى استعمالها بتوليفة مع TCAs المعروفة بتطويل QT من اختطار اضطراب نظم البطيني (راجع الفصل 24 من أجل المناقشة). يعتقد أن توليفة الثيوريدارين مع أي من TCAs ذات خطورة خاصة ومموج استعمالها formally رسمياً. توجد TCAs تأثيرات الكاتيكولاميات ومحاكيات الودي الأخرى ولكن لا تقلد ناهضات مستقبلية بيتا-2 (β_2) المستعملة في الربو. بل إن كميات صغيرة من الأدرينالين أو النورأدرينالين في المنتجات الموضعية السيئة قد تسبب ارتفاعاً خطيراً في ضغط الدم.

قد يسبب كل من TCAs و SSRIs سمية جهازية عصبية مركزة إذا وصفت مع أدوية دوبامينية مثل الايتاكابون entacapone والسلسجلين selegiline (من أجل داء باركنسون). تزيد SSRIs من احتطار السمية (متلازمة السيروتونين) عندما تشترك مع أدوية أخرى التي تنظم نقل السيروتونين للأعلى مثل سوماتريبتان (مُضاد الشقيقة) الذي يناهض 5HT₂ والسيوترامين وهو الدواء المُضاد للسنة (راجع الفصل 35).

قد يخفّض ثلاثي الحلقات و SSRIs عتبة الاختلاج ويحدث صعوبة في التحكم في النوبة بالأدوية المضادة للصرع، ويطلق من النوبة في المعالجة بالتخليج الكهربائي electroco-

النيفازودون Nefazodone ينقص التأثيرات المضادة للسكرارين ولكن قد يسبب نقص ضغط الدم الوضعي والانزعاج البطني، ويبدو أنه يحسن جودة النوم ولا يتداخل مع الوظيفة الجنسية.

ميرتازابين Mirtazapine يمتلك منافع إضافية إذ قلماً يترافق مع خلل الوظيفة الجنسية وفي تحسين النوم على نحو مستقل عن المزاج، ولكن يشبه TCAs إذ قد يسبب تهمة غير مرغوبة وكسباً للوزن.

ترازودون Trazodone يمتلك شهياً بنوياً مع TCAs ولكنه قد يفعل كمناهض مستقبل السيروتونين خلف المشبك postsynaptic، والمستقبل ألفا السابقة للمشبك. ويعد خياراً للمريض عندما يتطلب تهمة ثقيلة. يتميز الترازودون أيضاً بقوة التأثيرات المضادة للسكرارين وبأنه مأمون نسبياً في جرعة المفرطة. يجب تحذير الذكور من احتمال القساح (بقاء الانعاط priapism) (نعوط قضيب مؤلم) يعزى إلى حصار مستقبلات ألفا-1 الأدرينية.

مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين

Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)

تتضمن التأثيرات الضائرة نقص ضغط الدم الوضعي (ولاسيما عند المسنين) والدوخة. وبدرجة أقل شيوماً الصداع، والهيجية، واللامبالاة، والأرق، والتعب، والرنح، واضطرابات معدية معوية تتضمن حفاف الفم والإمساك، وخلل الوظيفة الجنسية (ولاسيما اللاإيغافية)، وتقييم الرؤية، وصعوبة التبول، والتعرق، والوذمة المحيطية، والارتعاش، والتململ وحرط الحرارة. وقد تزداد الشهية على نحو غير ملائم تسبب كسب الوزن.

التأثيرات INTERACTIONS

يقدم استعمال مُضاد الاكتئاب نطاقاً لاهلاً من مراعاته لتأثير الضائر مع الأدوية الأخرى عبر آليات ديناميكية دوائية وحرائية دوائية. لذا ينبغي الحذر والتحقق من المصادر الموعية للنتائج غير المرغوبة المحتملة عندما يضاف دواء جديد أو يشرح من قائمة الوصفة التي تحوي مُضاداً للاكتئاب.

SSRI المضاد للاكتئاب الذي يثبط CYP 3A4 تستدعي عناية خاصة لزيادة جرعات الدواء المدعومة بمراقبة التركيز البلازمي للكريمازيين.

يعد الاكتئاب وفرط ضغط الدم حالتان شائعتان وقد تكون مشاركتهما المرضية حتمية، ويتشارك اضطراب الملح وباتياً مع فرط ضغط الدم. لذلك فإن الوصف المشترك لمضاد الاكتئاب المثبط الإنزيمي مع مُحَصِّر مُسْقِلِيَّة بيتا β (ميثوبرولول، CYP 2D6) أو مُناهِض للكالسيم (ديلتيازيم، أملودييين، CYP 3A4) قد يبالغ من التأثير الخافض لضغط الدم.

إن تثبيط الإنزيم P450 بواسطة SSRIs قد يزيد من تأثيرات الكحول والتراتامادول والميتادون والتوفيدادين (خطر اضطراب نظم القلب) والمُبتَحَات من مجموعة كاين caine والتوفيلين.

مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين

Monoamine oxidase inhibitors (MAOs)

تفاعلات فرط ضغط الدم Hypertensive reactions.

قد يسبب العديد من المواد المُحَاكِية للودي تفاعلات فرط ضغط الدم الخطيرة جداً إذا أخذها المرضى الذين يستعملون مثبطات MAO. يتعرض المرضى الذين يأخذون MAOs لسرعة التأثير لسببين، الأول: إن MAOs تسبب ازدياداً في مخزون الكاتيكولامينات في النهايات العصبية النورأدرينية والدوبامينية، وثمة تأكيد لمُحَاكِيات الودي التي تفعل مباشرة بإطلاق النورأدرينالي المحتزن، الثاني: يحرم المرضى الذين يأخذون MAOs من إنزيم MAO الموجود بكميات كبيرة في جدار الأمعاء والكبد. لذا فإن الإعطاء الفموي لمُحَاكِيات الودي التي سوف تعطل على نحو طبيعي هذا الإنزيم يمكن أن تمتص بكميات أكبر بكثير. لاحظ بأنه لا يتوقع تأكيد وصف الأدرينالين والنورأدرينالين والايذوبرينالين لأن هذه المواد تتعرب بدرجة رئيسية بالكاتيكول - O - ناقلة ميثيل (comt) في الدم والكبد.

أعراض نوب فرط ضغط الدم ومعالجتها Symptoms

and treatment of hypertensive crisis تتضمن الأعراض

nvulsive، وتتعدد الحالة أكثر من خلال قدرة الكريمازيين بتسميم (تسميم) استقلاب مُضادات الاكتئاب وتثبيط استقلاب الكريمازيين ببعض مُضادات الاكتئاب.

تأثيرات الحركات الدوائية Pharmacokinetic interactions

يستقلب TCAs و SSRIs بوضوح بإنزيمات السيتوكروم P450 لذا فإن الإضافة أو التبدل أو الإيقاف لمُضادات الاكتئاب في التدبير الدوائي لها عواقب هامة.

تلاحظ التأثيرات المحتملة عبر إنزيمات السيتوكروم P450 CYP 2D6 و CYP3A4 من (الحدولين A2.19 و B2.19). إن توليف الأدوية النسي لها الركائز substrates الإنزيمية نفسها يتيح الفرصة للتثبيط التنافسي لاستقلابها مع ارتفاع غير متوقع لتركيزها البلازمي. قد تسبب المثبطات الفعولة مثل فلوكسيتين وباروكسيتين (CYP 2D6) والفلوكسيتين والنيفازودون (CYP 3A4) والفوفوكسامين (CYP 1A2)، على نحو شبيه، تأثيرات ضائرة بإتقاصها التعطل الاستقلابي للأدوية المشاركة الموصوفة التي تستعمل بجرعات معيارية. كثيراً ما توصف مُضادات الاكتئاب مع مُضادات الدُهان في الدُهان الاكتيبي. قد تمتلك بعض التوليفات نتائج ضائرة غير متوقعة ما لم تضبط الجرعة، مثلاً، paroxetine + thioridazine (CYP2D6)، fluvoxamine + sertindole (CYP 1A2) و (CYP 3AL) fluoxetine + olanzapine ولكن يبدو أن التوليفات الأخرى أقل أهمية مثل fluoxetine + quetiapine (CYP 3A4). يكشف التأثير أهمية محسوسة عندما يستعمل زولكوبيتوكزول zuclopenthixol أسيئات لتهدئة المرضى الدُهانين بسرعة الذين يتلقون كذلك الفلوكسيتين أو الباروكسيتين ومُضاد دُهانسي فموي. إن تثبيط استقلاب زولكوبيتوكزول zuclopenthixol (CYP 2D6) بالفلوكسيتين أو الباروكسيتين وتفاقمه من خلال تنافسه مع مُضاد آخر للدُهان على ركيزة CYP 2D6 قد يجرّض على تهدئة مفرطة خطيرة وحموداً تفسياً.

يعد الصرع علة شائعة ومرضاً مشاركاً co-morbid عند المصابين بعلة نفسية مع عجز في التعلم. إن ضرورة مشاركة الكريمازيين المضاد للصرع والمُحَصِّر للإنزيم CYP 3A4 مع

بدرجة رئيسية، ولكونه مثبط عكوسي تنافسي. بينما تعطل المشطبات غير العكوسة إنزيم MAO ولذلك تستمر في تسببها لتأثير خطير خلال 2 - 5 أسابيع بعد الامتناع حتى تتحلل إنزيمات أخرى أكثر، إن تثبيط MAO العكوس غير تام فيما عدا التراكيز البلازمية الذروية. إن التثبيط التنافسي يتيح للتيرامين إزاحة المثبط من مقره الفعال على إنزيم MAO. لذا تعد تقييدات النظام الغذائي أقل عند المرضى الذين يستعملون moclobemide ولكن ذكرت بعض التقارير تفاعلات حول فرط ضغط الدم.

الأغذية التي قد تسبب نوب فرط الضغط

- تنتج الأطعمة التالية تأثيرات خطيرة رافعة للضغط وهي:
 - الجبن، خاصة الناضج جداً.
 - الخمر الأحمر (ولاسيما Chianti) وبعض الخمر الأبيض وبعض الجعة (البيرة Beer) عادة ما يكون محتواها قليل من التيرامين.
 - خلاصة الخميرة.
 - بعض مخللات هيرنغ (pickled herrings).
 - قرون الفول المريضة (التي تحتوي الدوبا، طليعة الأدرينالين).
 - الفول السوداني للفائق النضج
 - لحم الطرائد Game
 - الطعام الفاسد
 - الفول الحام المختمر بما فيها صلصة الصويا
 - السجق المخمرة (مثل Salami)، معجون القريدس (جمبري).
 - المنكهات والمعلونات النباتية البروتينية.
- هذه القائمة غير تامة وأي طعام متفكك جزئياً قد يسبب تفاعلاً ويبدو أن الحليب واللبن مأمومان.

التأثيرات مع الأدوية الأخرى Interactions with other drugs

تُمة غموض في العديد من التأثيرات التالية، وقد ينجم بعضها عن تثبيط إنزيمات الاستقلاب الدوائية فيما عدا MAO حيث لا تعد MAOIs انتقائية تماماً في أفعالها. تدوم تأثيراتها لأسابيع بعد إيقاف MAOIs. قد تكون التفاعلات خطيرة جداً أو مميتة.

مُضادات الاكتئاب Antidepressants: تمتلك التوليفة مع مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات احتمالاً لتأثير نوب فرط ضغط الدم التي تترافق بمضاعفة فرط المنعكسات،

الصداع الوحيم المفاجئ النابض مع الخفقان البطيء، واليغ، والاضطراب الإبصاري، والغثان، والقيء، وفرط ضغط الدم الوحيم. إذا حدث الصداع دون فرط ضغط الدم فقد يكون ناعماً عن إطلاق الهيستامين. ينجم فرط ضغط الدم عن تضيق الأوعية التالي لتفعيل مستقبلات ألفا الأدرينية وازدياد نتاج القلب التالي لتفعيل مستقبلات بيتا الأدرينية. تتشابه الآلية مع فرط ضغط الدم الانتيابي episodic عند المصاب بورم القواتم phaeochromocytoma. إن المعالجة المُرشدة والفعالة هي استعمال مُحصر مُستقبل ألفا الأدرينية (فينتولامين phento-lamine 5 ميلي غرام وريدياً) وقد يضاف لاحقاً مُحصر بيتا في حال تسرع القلب المفرط.

تثقيف المريض Patient education. لا بد من تحذير المريض الذي يأخذ MAOIs بأن لا يستعمل أدوية متاحة بدون وصفة otc (over-the-counter) كما في العديد من العلاجات البسيطة التي تباع مباشرة للعموم مثل مزيلات الاحتقان الأنفي، ومضادات السعال والركام، التي تحتوي مُحاكيات الودي (إيفيدرين، فيسيل بروبا نولامين). يجب أن يعطى المرضى تعليمات حول نظامهم الغذائي وأن يدركوا احتياجهم لاحتناات العديد من الأطعمة التي تحوي كميات كبيرة من مُحاكيات الودي، وأشيعها التيرامين tyramine الذي يفعل بإطلاق النورأدرينالين من مخازنه النسيجية. ومثال ذلك تدرُّك بروتين الكازين casein، بوساطة الجراثيم المقيحة في الجبنة الناضجة جيداً الذي قد ينتج التيرامين من الحمض الأميني التيروزين، ولذا يستعمل مصطلح تفاعل الحين cheese reaction لوصف تمريض نوب فرط ضغط الدم بالإعطاء الفموي مُحاكيات الودي (sympathomimetics). إن الأطعمة الفاسدة stale خطيرة لأن الطعام يفسح لانتحال ذاتي أو للتفكك الميكروبي خلال التحضير أو الحزن وقد يحتوي أمبيات رافعة للضغط pressor amines ناجمة عن الأحماض الأمينية.

يقدم الموكلوبيميد moclobemide ميزات مزدوجة من انتقائية تثبيط MAO-A حيث يجب احتناات تفاعل "الجبن" نظرياً وذلك باستبقاء (حفظ) MAO المعوية، وهي MAO-B

المعتدل المنافع المحتملة للعلاج بعشبة القديس جون (*Hypericum perforatum*). لم تُحدد بعد العناصر الفعالة في خلاصة *hypericum* وكذلك طرز فعلها غير واضح، مع أنه قد افترض العديد من الآليات المعروفة بوجود مُضادات الاكتئاب ولكن ذلك غير مضمون (تثبيط استرداد أحادي الأمين وإنزيم أوكسيد أحادي الأمين بالإضافة إلى تنبيه مُستقبلات حمض الغاما أمينوبوتيريك (GABA). لقد أُجريت العديد من البحوث الأصلية في ألمانيا حول نجاعة عشبة القديس جون حيث قد وطد استعمالها جيداً. لقد أظهرت العديد من المعارنات مع مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات معدلات مكافئة من الاستجابة ولكن يجب أن تفسر هذه الدراسات بحذر لأن العديد من التحارث فشلت في استعمال تصنيف معياري لأعراض الاكتئاب. يحيل المرضى لتلقي معالجة بالأدوية الثلاثية الحلقات بجرعة أدنى من الجرعة العلاجية، وأحياناً يتلقون *hypericum* بجرعات أعلى من الجرعة المُحددة الأعظمية من المستحضرات المتوافرة تجارياً. اكتشفت تجربة كبيرة متعددة المراكز بِيئة محدودة لمفعلة عشبة القديس جون بالمقارنة مع الغفل placebo في الاكتئاب الرئيسي الهام¹.

ثمة نسبة معينة قلبية من المرضى الذين على الرغم من هذه التحفظات، وبعد أن عُرِضت جميع الحقائق المتوافرة، عبروا عن رغبتهم القوية بتناول عشبة القديس جون، ربما لأنهم يفضلون مركبات مشتقة عشبية أكثر من الطب الاعتيادي conventional medicine. يستحسن عد المرضى المصابين بالاكتئاب الخفيف، وبوجود البيئة، الموافقة على رغبتهم بدلاً من تخريب اعتقادهم العلاجي واختطار وصف مُضاد اكتئاب معياري سوف لن يؤخذ من قبلهم.

بعد استعمال عشبة القديس جون مُعقداً بسبب نقص تقييس standardisation المكونات. يجب أن يُدرك هؤلاء الذين يرغبون بأخذ هذه العشبة بأنها ربما تسبب دوخة وتهدئة واضطراباً معدياً ومعويّاً وتخليطاً. تُحرض أيضاً إنزيمات P450

والصمّل وفرط السحونة. قد تحرض توليفات SSRI-MAOI متلازمة السيروتونين المُهددة للحياة. تطبق قواعد (صارمة strict) بخصوص فترات الغسل washout عند تبديل MAOIs مع الأدوية الأخرى (راجع تبديل مُضادات الاكتئاب فيما سبق). نادراً ما توصف MAOIs مع باقي مُضادات الاكتئاب ولأن العديد من التوليفات خطيرة جداً، فإن مثل هذه الممارسة يجب أن يحتفظ بها للاختصاصيين فقط وأن تكون الملاذ الأخير.

المحدرات المسكّنة *Narcotic analgesics*: قد ينتج عن الإعطاء المتزامن مع البييتيديس الحمود التنفسي، والتحمل وحتى الغيوبة، ونقص ضغط الدم أو فرطه (قد ينجم عن تثبيطه بنزع المثيلة demethylation الكبدية). يحدث التأثير مع الأفيونيات الأخرى ولكن بدرجة خفيفة. تتضمن الأدوية التي تتأثر بدرجة صغرى مع مثبطات MAO مُضادات الصرع (تخفض عتبة الاختلاج). والأدوية الدوبامينية (مثل selegiline [منبّط MAO B]). قد يسبب خلل الحركة، أما الأدوية الخافضة لضغط الدم والمُصادة للسكري: (ميتفورمين وسلفوناميد يورياز، فلها تأثير مؤيد). يجب اجتناب مشاركة أمفيوتانون amfebutanone/بوبروين bupropion (التي تستعمل لتوقيف التدخين)، وسيبوترامين sibutramine (إنقاص الوزن) وناهضات 5HT₁ (الشقيقة). عند استعمال العديد من الأدوية أثناء الجراحة وما حوله، فمن الأفضل سحب مثبطات MAOI قبل أسبوعين إذا كان ذلك ممكناً عملياً.

الجرعة المفرطة Overdose من مثبطات MAOI تسبب هوساً خفيفاً، وغيوبةً ونقصاً أو فرطاً في ضغط الدم. تستعمل التدابير العامة الملائمة بإعطاء الحد الأدنى للأدوية: أي الكلوربرومازين من أجل التحمل والاستثارة؛ والفينيتولامين من أجل فرط ضغط الدم، ولا تعطى الأدوية الرافعة للتوتر الوعائي في نقص ضغط الدم، بسبب احتطار فرط ضغط الدم، (استعمل الوضعة والارما الممددة للحجم).

عشبة القديس جون ST JOHN'S WORT

يُدرّك العديد من المرضى المصابين بالاكتئاب الخفيف إلى

¹ Shelton R C et al 2000 Effectiveness of St. John's Wort in major depression. A randomized control trial. Journal of the American Medical Association 285: 1978 1986

الذهان neuroleptics أو المهدئات الرئيسية major tranquilisers، ولكن تم تبني النسيه antipsychotics حيث ورد منها أكثر من عشرين مركباً إلى السوق خلال السنوات الثلاثين التالية. تصنف حسب النية الكيميائية (مثل فينوثيازينات phenol-thiazines، بوتروفينون butyrophenones). تقسم المركبات ضمن مجموعة العبنوثيازينات الكبيرة إلى ثلاثة أنماط على أساس السلسلة الجانبية إذ تمثل هذه السلسلة الجانبية للتنوع بشواكل profiles التأثير الضائر (الجدول 3.19).

إن استمرار البحث عن النجاعة الكبيرة والتحمل الأفضل قاد الباحثين والأطباء السريريين إلى إعادة استقصاء كلوزابين clozapine، وهو دواء مرخص أصلاً في الستينيات، ولكن سحب فيما بعد بسبب تأثيراته الدموية الخطيرة. ظهر الكلورازين ليعرض فعالية عظمى في معالجة الفصام schizophrenia المقاوم، ويملك نجاعة ضد الأعراض النفسية السلبية بالإضافة للإيجابية (راجع الجدول 4.19). وقد كان أقل احتمالاً في تسببه للأعراض الحركية خارج الهرمية. جُدد ترخيصه في أوائل التسعينيات مع متطلبات صارمة (محددة strick) لمعايرة الجرعة والرصد الدموي. لقد تنبه الباحثون إلى تحدد الاهتمام بالكلوزابين وبجاعته غير المعتادة وتحمله لأجل اختبار الأدوية المضادة للذهان اللاعقودية.

إن التمييز الأهم للتصنيف المعاصر للأدوية المضادة للذهان هو بين العوامل الكلاسيكية (العمودجية) مثل الكلوربرومازين، والهالوبيريدول، والزوكلوپينيكسول zuclopenthixol، ومضادات النّهان اللاعقودية التي تتضمن الكلوزابين clozapine، والآن الريزيريسون، والأولازابين، والكوتيايين. تعدّ المراحل الأخيرة للامعقودية atypical في طرز فعلها وتأثيرها على حيوانات التجربة (نقص الأعراض الحركية خارج الهرمية عند الجرذان) وشواكل التأثير الضائر. إن تصنيف العوامل اللاعقودية حسب بيتها الكيميائية ذو قيمة محدودة سريرياً لأنها متغايرة المشأ جداً. قد يظهر تصنيفها بحسب شواكل ارتباطها بالمستقبلات مع نمو البيئة على الأهمية السريرية لأفعالها على الحمل الناقلة transmitter systems.

(CYP 3A4, CYP 1A2) بدرجة هامة ونتيجة لذلك ينقص التركيز البلازمي والنجاعة العلاجية للوارفارين، وموانع الحمل الفموية، وبعض مضادات الاختلاج، ومضادات النّهان، ومثبطات HIV بروتياز/إنزيم المنتسحة العكسية. قد يسبب الاستعمال المتزامن للتريتوفان مع عشبة القديس جون تأثيرات سيروتونية المفعول تتضمن الغثيان والهباج.

المعالجة بالتخليج الكهربى

ELECTROCONVULSIVE THERAPY (ECT)

تكتنف المعالجة بالتخليج الكهربى إمرار شحنات كهربية صغيرة عبر الدماغ بتطبيق مساري كهربية electrodes على المناظر الجبهية الصدعية من الفروة بهدف تحريض نوبة توتريّة - رمعية tonic-clonic. إن الإشارة إليها هنا يدل على مكائنها الأساسية في العلاج. تتطلب المعالجة بالتخليج الكهربى ECT من المريض الخضوع إلى التخدير العام. مما يحمل احتطارات صغيرة مكافئة لتلك المترابطة مع التخدير العام في العميات الجراحية الصغرى. قد تسبب عيوباً deficits في الذاكرة ويكون ذلك عابراً. ولذا ومن أجل السهولة النسيية لاستعمال الأدوية المضادة للاكتئاب، تُذخر المعالجة بالتخليج الكهربى للعلة النفسية عندما تكون المعالجات الدوائية غير ناجحة أو عندما تكون فرصة التحسن في المعالجة بالتخليج الكهربى مميزة. قد يظهر ذلك عند المصابين بحالة نفسية خطيرة. على سبيل المثال المريض المكتئب بشدة والذي توقف عن الأكل والشرب. يعدّ التخليج الكهربى المعاصر مأموناً وبديلاً فعّالاً عن المعالجة العارماكولوجية ويقي الحيار الأولى في الظروف السريرية عندما تكون الاستجابة السريعة مرغوبة، وتكون مقدة للحياة.

الأدوية المضادة للذهان Antipsychotics

التصنيف CLASSIFICATION

اختبرت بالأصل كأدوية مضادة للهستامين ثم اقترحت كمضادات للديدان، ظهر الكلوربرومازين chlorpromazine كمعالجة فعّالة من أجل العلة الدّهانية في الخمسينيات 1950s. اصطلح على الأدوية الشبيهة بالكلوربرومازين أصلاً كمضادات

دواعي الاستعمال INDICATIONS

تتضمن الأدوية المضادة للذهان للترقية والعلاج الحاد للعلل الذهانية التي تشمل المُصام schizophrenia والذهان المرتبط مع الاكتئاب والموس. تمتلك دوراً هاماً أيضاً كبديل أو مساعد للبنزوديازينات في تدبير المصاب باضطراب حاد من أجل التهدة. استعملت مضادات الذهان لمدة قصير في القلق الوخيم ولكن تعطى الآن كملاذ أخير. تمتلك بعض مضادات الذهان تأثيراً مضاداً للاكتئاب يميز قدرتها في معالجة الذهان المترابط مع الاكتئاب ولكن يصعب تبرير استعمالها كمضادات للاكتئاب إذ تتوفر الآن العديد من الخيارات الدوائية لمعالجة الاكتئاب. تين فائدة مضادات الذهان أيضاً في اضطراب العرة Tic ومتلازمة توريت Tourette ومن أجل السلوك الناكس لإيذاء النفس self-harming.

إن عتبة طلب الاختصاصيين في البدء بمضادات الذهان أقل من البدء بالأدوية المضادة للاكتئاب. يعكس هذا تعقيد تشخيص العلة الذهانية، وإزالتها chronicity، ازدياد احتمال عسرة المطاوعة بدون الدعم الملأئم والسمية المحتملة للعوامل المضادة للذهان.

آلية الفعل MECHANISM OF ACTION

شُرحت التأثيرات النافعة تاريخياً للعوامل المضادة للذهان الكلاسيكية بفعلها على سُبل الدماغ إذ يكون الدوبامين dopamine الناقل العصبي. تتضمن السُّل الدوبامينية السيل الألدوبي القمعي tuberoinfundibular pathway (إطلاق معتدل للدولامين من الوطاء)، والسيل السوداسي المخطط nigrostriatal pathway (يكتنف التحكم بالحركة وعوزها في داء باركنسون) والسيل الحوفي للترسط mesolimbic pathway، الذي يحصل من باحة السقيفة البطنية ventro-mental area عبر نواة accumbens إلى القشرة أمام الجبهية prefrontal cortex (الشكل 3.19). (وتكون مفرطة النشاط في العلة الذهانية وفقاً لنظرية الدوبامين في المُصام). استغرق خمسة أعوام من مستقلة الدوبامين. يريد تفعيل مُستقبلة D₁ و D₂ من تراكيز أحادي فُسعات الأدينوزين الحلقي cyclic

الجدول 3.19: الأدوية المضادة للذهان.	
مضادات الذهان اللائودجية Atypical antipsychotics*	مضادات الذهان الكلاسيكية Classical antipsychotics
كلورابين Clozapine	فينوثيازينات Phenothiazines
أولانزابين Olanzapine	النمط I Type I
كوتياپين Quetiapine	Chlorpromazine
ريسبيريدون Risperidone	برومازين Promazine
زيبراسيدون Ziprasidone	النمط II Type II
أميسولبريد Amisulpride**	ثيوريدازين Thioridazine†
سرتيندول Sertindole***	بيرسازين Pericyazine
	النمط III Type III
	تريفلوپرازين Trifluoperazine
	بروكلوربيرازين Prochlorperazine
	فلوفينازين Fluphenazine
	هالوبيريدول Haloperidol
	بيسيريديول Benperidol
	سليبريد Sulpine**†
	بدائل Substitutes
	بنزاميد Benzamide
	ثيوركسانتينات Thioxanthines
	أخرى Others
	لوخابين Loxapine

* لا يوجد نظام تصنيف مبرر لمضادات الذهان اللائودجية. طبقت المصطلحات المبينة (الموسسة) على شواكم profiles الارتباط مع المُستقبلة على مجموعات دوائية مصة، مثلاً "لائودجية واسعة الطيف" للكلورابين، والأولانزابين والكوتياپين، بينما وصف الريزيبيريدون وزيبواسيدون كشاهصات سروتونين - دوبامين ذات ألفة عالية.

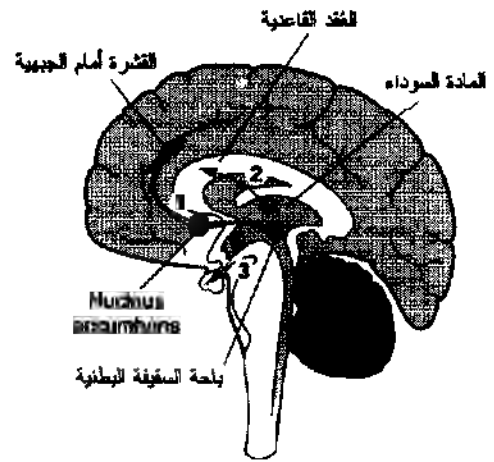
** أميسولبريد وسليبريد ذات علاقة بتيوية.

*** يتوافر سرتيندول فقط على أساس تسمية للمريض.

† كُبد مستطاب ترخيص ثيوريدازين في عام 2000 بعد ظهور بيئة على سميتها القلبية الوعائية.

‡ تعد بعض التصفات البيروبيرازين والسليبريد من مضادات الاكتئاب اللائودجية نتيجة برعتهما المنخفضة للتسبب في التأثيرات الضائرة خارج العرمة.

AMP بينما يمتلك تفعيل مغطيات D_2, D_3, D_4 تأثيراً مناهضاً. تشارك جميع العوامل المضادة للذهان الكلاسيكية بقدرتها الكبيرة على إحصار مستقبلات D_2 ، ونسبت تأثيراتها في تحسين الذهان إلى منع تفعيل هذه المستقبلات. لذا يفترض أن تكون النقيصة الرئيسية في الفصام هي ازدياد نشاط الدوبامين، الذي قدّم ارتفاعاً في عدد مستقبلات D_2 الدوبامينية، أو فرط حساسية المستقبل أو زيادة توافر الدوبامين من أجل تفعيل مستقبل D_2 من الإنتاج المفرط أو نقص الحريب عبر العوز الإنزيمي.



الشكل 3.19: مقطع سهمي للدماغ يوضح السبل الدوبامينية.

1. السبل الحوفي المتوسط (مفرط النشاط في العلة الدهانية وفقاً لمرضية الدوبامين في الفصام). $VTA =$ باحة السقيفة البطنية.
2. السبل السوداوي المخطط (يكتف ضغط الحركة، غير فعال في داء باركنسون ويتشارك مع أعراض حركية خارج السبل الهرمي).
3. السبل الأحدوسي القمعي (تنشط إطلاق الدوبامين من الوطاء).

يعد الواقع أكثر تعقيداً إذ إن شاكلة profile المستقبلية الترابطية للكلوزابين والعوامل المضادة للذهان اللائودجية الجديدة تقترح بأنه ليس من الأساسي حصار مستقبل D_2 من أجل التأثير المضاد للذهان. تفعل الأدوية اللائودجية على العديد من المستقبلات وتحوّر العديد من تفاعلات الجمل المائلة. يعد الكلوزابين فعالاً كمضاد للذهان، إذ يمتلك ألفة قليلة للمستقبل D_2 مقارنة مع الأدوية الكلاسيكية ولكنه يرتبط بشدة مع النيمات subtypes الأخرى للدوبامين مثل

D_4, D_3, D_1 ، ويحصّر مستقبلات الأسيتيل كولين المسكارينية، كما تفعل العوامل الكلاسيكية (مثل الثيرويدازين)، قد تنقص هذه الخاصة من المعاناة من تأثيرات السبل خارج الهرمي. يرتبط الكلوزابين بسهولة كمناهض مع مستقبلات ألفا-2 الأدرينية أكثر من الأدوية الكلاسيكية ويحصّر أيضاً مستقبلات السيروتونين والميسامين ($5HT_2$ وغيرها).

تختلف الأدوية النفسانية التأثير الجديدة كثيراً في شواكل profiles ارتباطها مع المستقبل. يشابه الأولراين والكوبيتين شاكلة الكلوزابين في تأثيراتها العلاجية ويظهر أنهما يشقان من فعلهما مع مستقبلات وجل نائلة مختلفة. تقوم جميع الأدوية اللائودجية (عدا أميسليبريد) بمناهضة مستقبلات $5HT_2$ أكثر من مستقبلات D_2 مقارنة مع العوامل الكلاسيكية. يظهر أن الأدوية اللائودجية التي تهاض مستقبلات D_2 الدوبامينية تمتلك ألفة عالية للمستقبلات في الجهاز الحوفي المتوسط mesolimbic system (مسبة تأثيراً مضاداً للذهان) بدلاً من الجهاز السوداوي المخططي (يرتبط مع تأثيرات حركية غير مرغوبة). على نحو متباين مع مضادات الذهان الكلاسيكية، يشارك الريزيبيريدون risperidone الكلوزابين مقدرة على مناهضة المستقبل ألفا-2 الأدرينية، قد تقدم هذه الخاصة في معالجة الفصام وقد تشاهد على أنها ناحة اهتمام لتطوير أدوية جديدة.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

تشابه مضادات الذهان مع مضادات الاكتئاب، فهي تمتص وتتوزع جيداً بعد الإعطاء الفموي. أما في الحالات التي تتطلب تفريعاً سريعاً جداً للأعراض أو السلوك المضطرب فيمكن إنجاز قبط أسرع في البلازما عبر طريق الحقن العضلي. وبالمشاركة مع مضادات الاكتئاب، فإن مضادات الذهان تستقلب بدرجة رئيسية بظائر الإنزيم السيتر كروم P450 في الكبد مثل (CYP 2D6 risperidone, CYP 3A4 zuclopenthixol (الجدول 19.2a)، (CYP 3A4 sertindole) الجدول 19.2b)، و cyp 1A2 (clozapine, olanzapine). يعد استقلاب بعض المركبات معقداً (مثل الكلوروبرومازين،

هالوبريدول) إذ يكتنف أكثر من سبيل رئيسي واحد، يستعمل إنزيمات متعددة من P450 ويؤدي لإنتاج العديد من المستقلبات العاطلة. قد تزداد المستويات اللازمة لمُضاد الدُهان أو تتناقص بالوصف المشترك مع أدوية قد تكون مُثبطات أو مُحرضات أو ركائز لنظير الإنزيم isozyme نفسه. يعد أميسولبريد Amisulpride استثناءً عن القاعدة العامة حيث يطرح من الكليتين دون استقلاب كبدي.

تتضمن الأمثلة عن الأعمار التصفية لمُضادات الدُهان ما يلي: كويتيابين 7 ساعات، كلوزابين 12 ساعة، هالوبريدول 18 ساعة، وأولانزيبين 33 ساعة. تتوافر حقن عضلية مُدخِرة depot إذ يطلق الدواء على مدى 2 - 4 أسابيع.

النجاعة EFFICACY

تُحدد الأعراض في المُصنم على أنها إيجابية وسلبية (الجدول 4.19). بينما يجب أن يقدم الدواء المُضاد للدُهان معالجة كافية للأعراض الإيجابية التي تتضمن الهلوس والهذيان. غالباً ما يترك المرضى دون بُرء unresolved من الأعراض السلبية في أقل من 60% من الحالات مثل اللامبالاة apathy وتسطح الوجدان alogia. توحى البيئة بأن الكلوزابين والأدوية اللانمذجية الجديدة تمتلك ميزة هامة عن الأدوية الكلاسيكية ضد الأعراض السلبية. يمتلك الكلوزابين ميزة أخرى عن باقي مُضادات الدُهان سواء الكلاسيكية أم اللانمذجية، بأنه قد يكون فعالاً عندما تفشل مُضادات الدُهان الأخرى المُعطاة بالجرعة الكافية أو عندما تكون غير محتملة.

غالباً ما يستمر المُصنم بمساق مزمن من التُكس والهذأة. ينصح أقل من ربع المرضى الذين يعانون من نوب دُهانية ويشخصون على أنهم مصابون بالمُصنم في اجتتاب نوب أخرى. على الرغم من ذلك فإن أخذ مُضادات الدُهان الوقائية تنقص على نحو هام من احتمال التُكس.

طُرز الاستعمال MODE OF USE

لما كانت فاعلية العوامل المُضادة للدُهان (علاقة النجاعة العلاجية مع الوزن) تختلف بوضوح بين المركبات، فمن المفيد التفكير بالجرعة الفعالة المُضادة للدُهان للعوامل الكلاسيكية

بدلالة مكافئات الكلوربرومارين (راجع الجدول 19 - 5). مثلاً، يمتلك الهالوبريدول فاعلية عالية نسبة إذ إن 2 - 3 ميلي غرام منه تكافئ 100 ميلي غرام من الكلوربرومارين، بينما يتطلب 200 ميلي غرام من السُلبريد sulpiride (المنخفض الفاعلية) ليعطي التأثير المُضاد للدُهان.

يجب أن يبدأ "المرضى السذج neuroleptic naive" تجاه المعالجة المُضادة للدُهان (هؤلاء الذين لم يأخذوا سابقاً أي عامل مُضاد للدُهان مطلقاً) بالجرعة الأدنى المأخوذة، مثلاً 0.5 ميلي غرام يومياً من الهالوبريدول أو 25 ميلي غرام يومياً من الكلوربرومارين، وكما في حالة المريض الذي يمتلك استعداداً خاصاً للتأثيرات الضائرة ولاسيما الأعراض الحركية خارج الهرمية. تُجبد أيضاً الجرعات البدئية المحافظة عند المسنين وعند المرضى المصابين بعجز التعلم الذين قد يتطلبوا أدوية مُضادة للدُهان لمعالجة الدُهان أو الاضطراب السلوكي الوخيم. يمكن أن تعابر الجرعة على فترات حتى الحصول على التأثير المرغوب في معالجة الأعراض الدُهانية، أو تهدئة السلوك المضطرب أو الحصول على تهدئة فعالة. تعتمد الفترات على السياق، وعلى الوضع الملح والاستعمال المسبق لمُضادات الدُهان التي تُعد عوامل تُعجل من المُعاصرة المُصاعدة (العلوية). إن القصية الهامة هي أن الدُهان الذي يُترك دون علاج لفترة طويلة تكون نتائجه أقل تشجيعاً، لذا يجب أن تُحرص المعالجة الدوائية حالما تسمح فترة التقييم الكافية بتوطيد تشخيص مرحلي.

يُرخص لكل عامل مُضاد للدُهان بجرعة عظمى، مثلاً حتى 1000 ميلي غرام من الكلوربرومارين/يومياً قد يُعطى بترخيص في المملكة المتحدة. يتطلب وصف الجرعة العظمى المرخصة موافقة الاختصاصي. فيجب عند مشاركة إعطاء اثنين من مُضادات الدُهان، أن لا تزيد الجرعة العظمى المرخصة لبعض المُضادات عن 1000 ميلي غرام من مكافئات الكلوربرومارين/يومياً يستثنى ذلك عندما تكون تحت إشراف اختصاصي. تعد الجرعة العظمى المرخصة لبعض مُضادات الدُهان أقل من 1000 ميلي غرام من مكافئات الكلوربرومارين/يومياً. فعلى سبيل المثال تُنقص الجرعة

العظمى المرخصة للثيوريدارين إلى 600 ميلي غرام /يومياً تبعاً للاهتمامات حول السمية القلبية الرعائية. لاحظ أنه يجب فحص البلازما ومخطط كهربية القلب عند الإدخال أو لدى زيادة جرعة الثيوريدازين ويجب مشاهدة مخطط كهربية القلب قبل وصف البيموزيد pimozide والسيرتيندول sertindole.

وصف Prescription مضادات الذهان اللامودجية يتبع قواعد شبيهة مع قواعد الأدوية الكلاسيكية، إذ تبدأ بجرعات منخفضة عند المرضى السذج. مضادات الذهان. على الرغم من وجود مجال واسع من الجرعات الفعالة للعديد من العوامل الكلاسيكية (مثل الكلوروبرومازين 25 - 1000 ميلي غرام/ يومياً)، فإن العوامل اللامودجية تمتلك مجالات ضيقة (الجدول 4.19). إن مضادات الذهان الكلاسيكية مرخصة لتدبير السلوك المضطرب الحاد بالإضافة إلى الفصام، بينما تعد العوامل اللامودجية عموماً مرخصة فقط للاستطباب الأخير، على الرغم من أن الريزيبيريدون risperidone يعد الأوسع. بين معظم العوامل اللامودجية المستعمله في الفصام، فإن المعتد معايرة الجرعة لفترة مختصرة بوساطة بروتوكول لتحديد الجرعة العلاجية الأدنى، مثلاً، ديزيبيريدون 4 ميلي غرام/ يوم، كويتيامين 300 ميلي غرام/يوم. يستطب ازدياد الجرعة عندما لا تحصل استجابة بعد أسبوعين وقد تكررها حتى الوصول إلى الجرعة العظمى المرخصة.

الكلوزابين Clozapine قد يبدأ به تحت إشراف اختصاصي فقط عندما يفشل دواءان من مضادات الذهان الأخرى بسبب نقص النجاعة أو التأثيرات الضائرة. بالإضافة لذلك إن عدد الكريات البيضاء أمراً إلزامياً (اعطال ندره المحبات) وكذلك فحص ضغط الدم (للتأثير المنقص لضغط الدم). يكون المرضى أكثر عرضة لندرة المحبات عند ابتداء المعالجة حيث تحدث 75% من الحالات في الأسابيع 18 الأولى. يجب متابعة جدول معايرة الجرعة بصرامة، يبدأ بالكلوزابين 12.5 ميلي غرام وتنتهي بعد أربعة أسابيع للجرعة العلاجية المستهدفة 450 ميلي غرام يومياً.

استراتيجيات الإعطاء البديل في الاستعمال الحاد للأدوية

المُضادة للذهان

Alternative administration strategies in acute use of antipsychotics

تتوافر بعض مضادات الذهان كحقن داخل العضل عند المرضى غير الراغبين (المتنعين) ابتلاع الأقراص (لأما شائعة في الذهان والاضطراب السلوكي الوخيم). إن الهالوبيريدون هو الأكثر استعمالاً عند المرضى الداخليين في الأصحة. (لا يعطى الكلوروبرومازين نتيجة إحدائه لنقص ضغط الدم وتشكل عقيدات جلدية). قد يعطى الأولانزيبين عضلياً في اضطراب السلوك الحاد في الفصام. يقدم هذا الدواء أيضاً على

الجدول 4.19: أعراض الفصام schizophrenia

الأعراض الإيجابية	الأعراض السلبية
هلاوس hallucinations، أشيعها السمعية (أصوات) من شخص ثالث، قد يكشف المرضى تحديدًا. قد تعطي الأصوات أوامر، وتعد الهلاوس الإبصارية نادرة.	تظاهر تسطح الوجهان بعدم تبدل تعابير الوجه مع نقص التواصل عبر التعبير، اتصال عيني عسير، نقص الاستجابة، بدء حركي نفسي.
ضلالات delusions، أشيعها الاضطهادية، ظاهرة اللافعالية، تشنص صلاتات أفكار أسطورية عريضة، أفكار إيجابية، أفكار السحب، السمعات أو الشعور.	حط الطق alogia: غياب حركي لكلمات بتظاهر سريراً بنقص الكلام التلقائي (عدم الكلام).
السلوك العجيب ويشمل اهياج، وإزالة التثبيط الجنسي، سلوك التكرار. ارتداء الملابس الملتصقة للظفر وغير ملائمة.	انعدام التلذذ Anhedonia (عدم القدرة على الحصول على اللذة من أي نشاط). والانعزالية (ضيق الاهتمامات واختلال العلاقات)
تظاهر اضطرابات الأفكار بالمش في تنظيم الكلام حيث ينسراح عن النقطة (الغاية) (فاسية)، ولا يصل أبداً إلى القصد (لنقطة) (عطاب)، ينتقل من موضوع إلى آخر على نحو غير منطقي (ترابط وحو)، تفكير الفارس المتحرك، يكسر فجأة لتتابع موضوعاً لا علاقة له (خروج عن الخط) (انحراف)، أو ينتقل من موضوع إلى آخر على أساس كلمات لها أصوات شبيهة (تلاحن).	اللامبالاة Avolition وتكتنف نقص الطاقة والدافع للعمل، نقص الدافع للمشاركة بأي نشاطات أو ابتداء أي سلوك مباشر الرمي، ونقص النظافة الشخصية.
	مشكلات في الانتباه، تكتنف عدم المقدرة على التركيز على أي قضية أو الانشغال الكامل عن التراميل.

الجدول 5.19: التواتر النسبي للتأثيرات الصادرة الانتقائية للأدوية المضادة للدُّهان										
الدواء	الجرعة المكافئة للكلوروبرومازين (ميلي غرام) CPZ Equiv (Dose (mg)	الجرعة العظمى يومياً (ميلي غرام) Max dose (/day)	البنية	تأثيرات خارج هرمية	تأثيرات مضادة للعمل الكوليولي	فرط بروتاكتين الدم	كسب الوزن	سمية قلبية	اختلال دموي	التهمة
الكلاسيكي كلوروبرومازين Chlorpromazine	100	1000	نمط 1 فينوثيازين	++	++	+++	++	+	+	+++
ثيوريدازين Thioridazine	50	300*	نمط 2 فينوثيازين	+	+++	+++	+++	+++	+	+++
تريفلوبيرازين Trifluoperazine	5	50	نمط 3 فينوثيازين	+++	+	+++	++	+	+	+
هالوبيريدول Haliperidol	3	30	* بومبروفينول	+++	+	+++	++	+	+	+
سولبيريد Sulpiride	200	2400	بدل الليفيراميد	+	+	+++	+	-	+	-
زوكلوپنثيكسول Zoclopenthixol	25	150	ثيوكرالين	++	++	+++	++	+	+	++
الجرعات الدنيا الفعالة Min eff. (باليوم) Dose (/day)		الجرعة العظمى Max dose (اليومية) (/day)								
اللامودجيني كلورازين** Clozapine	300 mg	900 mg	ديستروديازين	-	+++	-	+++	+	+++	+++
أولانزابين Olanzapine	10 – 5 mg	20 mg	ثيسوتريديازين	-	++	+	+++	-	+	++
كيتيابين Quetiapine	300 mg	750 mg	ديستروثيازين	-	+	-	+	+	+	+++
ريسبيردون Risperdone	4 mg	16 mg	بيريسوكسازين	+	+	++	+	-	+	+
أميسولبريد Amisulpride	800 mg	1200 mg	بدل الليفيراميد	+	-	++	+	-	+	-

المفتاح الجرعة المكافئة للكلوروبرومازين CPZ. يُعد هذا المفهوم ذا قيمة عند المقارنة بين فعالية مُضادات الدُّهان الكلاسيكية. إن مجالات الجرعة ليست نوعية إذ إنها واسعة كثيراً وعادة تعابر الأدوية من الجرعات البدئية المنخفضة (مثل الكلوروبرومازين 25 ميلي غرام أو مكافئها)، حتى يتم تحصيل التأثير الكافي المُضاد للدُّهان أو الوصول إلى الجرعة العظمى. إن الجرعة المكافئة للكلوروبرومازين ذات قيمة قليلة لمُضادات الدُّهان اللامودجني إذ حدّدت الجرعات الدنيا الفعالة (Min.eff.dose) والمجالات العلاجية الأسبق. يمكن أن تزداد الجرعة العظمى (Max dose) تحت إشراف اختصاصي فقط.

* أنقصت الجرعة المُحدّدة العظمى للثيوريدازين إلى 300 ميلي غرام/يومياً (أو 600 ميلي غرام/يوم في المستشفى، مع متابعة الاهتمام بتطاول QT واختصار اضطرابات النظم القلبية المعينة بالجرعات العادية.

** تعد جرعة الكلورازين 50 ميلي غرام مكافئة لحوالي 100 ميلي غرام من الكلوروبرومازين.

† تستطب الجرعات المنخفضة من الأميسولبريد (مثلاً 100 ميلي غرام) عند المرضى المصابين بأعراض الفصام السلبية فقط.

شكل "velotab" حيث يدوب بالتماس مع اللسان مما يسمح لدواء بالامتصاص على الرغم من نقص التعاون عند المريض المضطرب.

الحقن (المُدخِرة) المديدة المفعول

Long-acting (depot) injections

يتوفر الهالوبيريدول والزلوكوبنثيكسول والفلوپيكسول والفلوپيكسول والبيوثيازين كحقن عضوية مُدخِرة للمعالجة الصائفة maintenance treatment عند المصابين بالقُصام والاضطرابات الذهانية المزمّة الأخرى. تروود للمرضى الراغبين willing بأخذ الحقن المُدخِرة، عادة من قبل ممرضة الرعاية النفسية على فترات 2 - 4 أسابيع. مما يستبعد الحاجة لأخذ الأقراص 2 - 3 مرات يومياً. تعد المطاوعة العسيرة للمداواة القموية السبب الشائع للقبول في المستشفى بنكس القُصام. يجب إعطاء جرعة أولية مختزلة من الدواء المُدخِري مع مراجعة التأثيرات غير المرغوبة بعد 5 - 10 أيام.

التهدئة السريعة Rapid tranquillisation

ابتكرت بروتوكولات التهدئة السريعة للمرضى المضطربين لدرجة وخيمة والعنيفين أو مع احتمال العنف والذين لا يستجيبون للأساليب غير الفارماكولوجية. إن اختطارات إعطاء الأدوية النفسية التأثير (مثل اضطراب نظم القلب بالجرعة العالية لمضادات الذهان) قد تتغلب على احتطار ترك المريض دون معالجة، والتي تتضمن الرضح الفيزيائي وفرط إجهاد الجهاز القلبي الوعائي.

بعد البنزوديازيب مثل اللورازيبام 1 - 2 ميلي غرام وريدياً (في وريد كبير) حيث يغسل الحقن العضلي (يتخفف بحجم متساوٍ من الماء أو المحلول الملحي الفيزيولوجي) الخيار الأول إذا لم يعط المريض مُسبقاً دواء مُضاداً للذهان. إن المرضى الذين يتطعون تهدئة سريعة كثيراً يأخذون مُضادات الذهان من أجل العلة الراضحة بالإصافة لذلك قد يستعمل مُضاد الذهان إذا لم يتلق المريض جرعة كافية، ما عدا ذلك يجب إعطاء البنزوديازيبين. يفضل حالياً الهالوبيريدول 2 - 10 ميلي غرام حقناً عضلياً للتهدئة السريعة، ولكن قد تتطور بروتوكولات جديدة بتطوير مُضادات الذهان الالامودجية

التي يمكن إعطاؤها عضلياً. عندما يعطى مُضاد الذهان أو البنزوديازيبين المهدئ على نحو إسعافي فيجب أن يراقب النبض وضغط الدم والحرارة والتنفس، وقياس التأكسج النبضي (الإشباع بالأكسجين) إذا فقد الوعي.

عندما يفشل الهالوبيريدول بجرعتين على الأقل حقناً عضلياً بإنتاج النتيجة المرغوبة، فإن البديل هو الزلوكوبنثيكسول Zuclopenthixol أسيتات الذي يعطى حقناً عضلياً. ينتج هذا الدواء المهدئ بشدة تأثيراً مهدتاً خلال ساعتين ويدوم 2 - 3 أيام إذا استعملت الجرعة الملائمة. يجب عدم وصف زلوكوبنثيكسول مطلقاً للمرضى السدج تجاه الأدوية المُضادة للذهان. يجب ملاحظة المرضى برعاية فائقة بعد إعطاء الدواء. قد يحتاج بعضهم جرعة ثانية خلال يوم أو يومين.

يقوم الأميلوباربيتون amylobarbitone والبارالدهيد paraldehyde ببلور في الحوادث الإسعافية عندما تكون خيارات مُضاد الذهان والبنزوديازيبين مستنفذة.

التأثيرات الضائرة (راجع الجدول 5.19)

ADVERSE EFFECTS

غالباً ما تُسبب العَلَلُ الذهانية الفعّالة عند المرضى الذين لديهم بصيرة عسيرة (ضعيفة) عن حالتهم، وعن التأثيرات الدوائية غير المرغوبة التي يمكن أن تساو على المطاوعة لمشة المسبقة وتؤدي لاجتناب النكس.

مُضادات الذهان الكلاسيكية Classical antipsychotics

قلماً ينحو أي مريض يأخذ العوامل المُضادة للذهان الكلاسيكية من تأثيراتها الضائرة. لذا لا بد أن تناقش التأثيرات غير المرغوبة المحتملة مع المرضى وعلى نحو منتظم لمراجعة هذا المسطر من الرعاية.

الأعراض خارج الهرمية Extrapyramidal symptoms

تعد جميع مُضادات الذهان الكلاسيكية قادرة على إنتاج هذه التأثيرات لأنها تفعل على إحصار مُستقبلات الدوبامين في السبيل السوداوي المخطط. تكون النتيجة أن 75% من المرضى يعانون من الأعراض خارج الهرمية التي تظهر بعد مدة قصيرة من البدء بالدواء أو بعد زيادة جرعته (تأثيرات

حادثة)، وأحياناً بعد توطيد مستوى خاص للجرعة (تأثيرات متأخرة).

الأعراض خارج السيل الهرمي الحادة - Acute extra-

pyramidal symptoms. يتظاهر خلل التوتر *Dystonias* بحركات شاذة في اللسان والوجه مع وضعيات ثابتة وتشنج، تتضمن الصعر *torticollis* وحركات عينية عجيبة (نوب شخص البصر). تسبب الأعراض الباركنسونية الثلاثي الكلاسيكي من بطئ الحركة والصم والرعاش. يعتقد أن الأعراض الباركنسونية و خلل التوتر يتجان من زيجان للمصلحة الكولينية بدلاً من الانتقال الدوباميني في السيل السوداوي المخطط (راجع الفصل 20). تعيد العوامل المضادة للفعل الكولينيني مثل بروسيكليدين *procyclidine* أو أورفينادين *orphenadine* أو بنزوتروين *benztropine* التوازن لمصلحة الانتقال الدوباميني ولكنها مسؤولة عن تخفيض التأثيرات المضادة للمسكارين (جفاف الفم، واحتباس البول، والإمساك، وتفاقم الزرق، والتخليط). ولكنها لا تعرض تفرجاً لخلل الحركة المتأخر الذي قد يصبح أسوأ، يجب أن تستعمل فقط كاستجابة لشديد خلل التوتر أو الأعراض الباركنسونية بدلاً من التوقية. تعدّ البنزوديازيبات بديلاً بتأثيراتها العامة المثبطة. إن *الشيوريدازين* و *الفينوثيازيبات* من النمط الثاني أقل احتمالاً في تخفيض التأثيرات خارج الهرمية ولا تحصر الانتقال الكولينيني (ولكن قد يعاني المرضى من تأثيرات مضادة للمسكارين). لاحظ أن التخليط الناتج عن التأثيرات ذات الفعل الكولينيني قد تحاكي أو تسبب في مضاعفات اضطراب الأفكار الفصامي.

تعلم الجلوس *Akathisia* يعد حالة من التملل الحركي

والسببولوجي، إذ يقوم المرضى بحز القدم دوماً *foot tapping*، وتلاحظ حركة الساقين المتكررة وعدم القدرة على الاستقرار والارتجاء. لقد لوحظ ترابط قوي بين حضورها عند الفصامين المعالجين والانتحار اللاحق. تعدّ مُحصر مستقبل بيتا (β) الأدرينية العلاج الأفضل، على الرغم من أن العوامل المضادة للفعل الكولينيني فعالة وجود تعذر الجلوس مع خلل التوتر. إن تمييز أعراض العلة الدُهانية عن التأثيرات الدوائية

الضائرة غالباً ما يكون صعباً: قد يخطئ ما بين تعذر الجلوس المحرض دوائياً والمهاج المحرض بالدُهان.

خلل الحركة المتأخر *Tardive dyskinesia* يصيب حوالي

25% من المرضى الذين يأخذون الأدوية المضادة للدُهان الكلاسيكية، ويزداد الاختطار بإطالة مدة التعرض. كان يعتقد سابقاً بأنه ناتج عن التنظيم الأعلى للمستقبلات أو فرط حساسية المستقبلات الدوبامينية. يفضل تفسير خلل الحركة المتأخر بأنه تال لضرر تأكسدي *oxidative damage* بعد أن تعرض مضادات الدُهان لزيادة في انتقال الغلوتامات. يعرض المرضى طيفاً من الحركات الشاذة من تبارز قليل للسان، ولعق الشفاه، والحركات التندورية باللسان والتكشيرة الوجهية، والحركات الكتفية الرقصية في الرأس والعنق وحتى الفتل والالتفاف لكامل الجسم. إن احتمال الهدأة بإيقاف العامل المسبب أقل من خلل التوتر البسيط والأعراض الباركنسونية. يجب سحب أي عامل كولينيني الفعل مباشرة. وغالباً ما ينصح بإنقاص جرعة مضاد الدُهان ولكن قد تسوء الأعراض الدُهانية أو تتكشف. يستطيع مضاد الدُهان اللائغودجي أن يزود بتحسين سريع بينما يستبقي التحكم بالأعراض الدُهانية. يمكن للأدوية اللائغودجية ولا سيما بالجرعات العالية، أن تسبب تأثيرات خارج هرمية وهذه الاستراتيجية ليست دائماً مساعدة. إذا استمر مضاد الدُهان الكلاسيكي ببساطة فإن خلل الحركة المتأخر يبدأ تلقائياً عند 30% من المرضى خلال العام. ولكن لما كانت الحالة صعبة التحمل، فقد يكون المرضى متحمسين لتجريب أدوية أخرى على الرغم من أن البيئة تقترح أن معدلات بحاح الهدأة محدودة. ويتضمن ذلك الفيتامين E و *البنزوديازيبات*، و *مُحصرات بيتا* و *البروموكريتين* و *التيترابينازين* *Tetrabenazine*. قد يستعمل الكلوزابين الذي يسبب خلل الحركة المتأخر، في الحالة الوحيدة عندما يُطلب الاستمرار بالمعالجة بمُضاد الدُهان ولا تسحب الأعراض للاستراتيجيات العلاجية الأخرى.

التأثيرات القلبية الوعائية *Cardiovascular effects*. قد

ينجم نقص ضغط الدم الوضعي من إحصار المستقبلات ألفا (α) الأدرينية. وهو ذو علاقة بالجرعة. قلما يؤدي تطاول فترة

QT في الدورة القلبية إلى اضطرابات بطينية وموت مفاجئ (لذا تُطبق تحذيرات خاصة وقيود على استعمال الثيوريدازين والبيموزيد).

ارتفاع البرولاكتين Prolactin elevation. ترفع مضادات الدُهان الكلاسيكية تراكيز برولاكتين البلازما من خلال حصر فعلها على مُستقبلات الدوبامين في السيل الأحدوي القمعي (الشكل 3.19 والفصل 37) وتستطيع أن تسبب تشدي الرجل وثر اللبن galactorrhoea عند الجنسين، واضطرابات الحيض. إن التبدل إلى عامل لا غودجي مثل كوتياين أو أولانسيرين (لكن ليس ريزيريون أو أميسليريد) يجب أن يقلل هذه التأثيرات. إذا كان استمرار وجود مُصاد الدُهان الكلاسيكي إجبارياً، فقد ينفع إعطاء ناهض دوباميني مثل البروموكريتين أو الأمانتدين Amantadine.

التهدئة Sedation. ربّما تكون المعالجة الحادة للعلّة الدُهانية مرغوب فيها بشدة ولكن قد لا تكون كذلك لأن المريض يشد الاستمرار في العمل، أو الدراسة أو العلاقات.

قد تترافق مضادات الدُهان الكلاسيكية أيضاً مع:

- كسب الوزن (مشكلة معظم مضادات الدُهان الكلاسيكية باستثناء لوكسبين Loxapine، وأوضح بالفلوينازين والفليتوكسول).

- التوب (قد يخفّض كلوربرومازين وثيوريدازين من عتبة الاحتلاج).

- المداحل مع تنظيم الحرارة (انخفاض الحرارة أو فرط الحرارة، ولاسيما عند المسنين).

- المشكلات الجلدية (العبوثياريات، ولاسيما كلوربرومارين، قد تخرض التحسس الضوئي مما يستوجب الصبغة حول التعرض المحدود لضوء الشمس. قد تحدث أيضاً الأطفاح والشرى).

- خلل الوظيفة الجنسية (مشكلات في الدفق عبر حصار مُستقبل ألفا α الأدرينية).

- تصبّع الشبكية (الكلوربرومازين، الثيوريدازين، تُصاب الرؤية إذا كانت الجرعة مطولة وعالية).

- عتامات قرنوية وعدسية.

- الاعتلال الدموي (ندرة المحببات وقلة الكريات البيض).
- تخلخل العظام (تشارك مع ارتفاع البرولاكتين).
- يرقان (يشمل الركود الصفراوي).

مُضادات الدُهان اللاغودجية Atypical antipsychotics

يمكن للأدوية اللاغودجية أن تُحرص محالاً من التأثيرات الضائرة تشبيهة بمُضادات الدُهان الكلاسيكية، ولكنها عموماً أقل منها درجة (مع بعض استثناءات). وفيما يلي بعض الفروق الرئيسية.

تُحرص مُضادات الدُهان اللاغودجية تأثيرات خارج هرمية أقل (أقل إحصاراً لمُستقبلات D_2 الدوبامينية في السيل السوداوي المخطط)، على الرغم من ذلك تشاهد التأثيرات خارج الهرمية ولاسيما بالجرعة العالية من الريزيريون (12 - 8 ميلي غرام باليوم) والأولانسيرين olanzepine (أكثر من 20 ميلي غرام/يومياً).

بعد الكولوازين والأولانسيرين أكثر العوامل اللاغودجية احتمالاً في التسبب بالتأثير المُضاد للكولين (مُضادة للمُسكرارين). وهما أكثر احتمالاً في التسبب بكسب الوزن (قد يخلل تحمل الغلوكوز ويجب أن يرصد عند الأفراد المستعدين) وبأحيان ثانياً بعد quetiapine في تأثيراتها المهدئة. إن خلل الوظيفة الجنسية والمشكلات الجلدية نادرة بمُضادات الدُهان اللاغودجية. قد يرفع الريزيريون والأميسليريد تراكيز البرولاكتين ويسبب ثر اللبن مثل مُضادات الدُهان الكلاسيكية.

وبإشارة أخرى إلى الكولوازين، فهو ذو قيمة عند مرضى الفصام المقاومين للمعالجة أو المصابين بأعراض خارج هرمية ذات علاقة بالمعالجة. قد يسبب نقص ضغط الدم الوضعي والتسرع القلبي ويُحرض التوب عند 3 - 5% من المرضى بالجرعات التي فوق 600 ميلي غرام يومياً. إن اختطار ندرة المحببات هو الأهم ويصل حتى 2% من المرضى (مقارنة مع 0.2% بالأدوية المُضادة للدُهان الكلاسيكية). عندما رُحِصَ الكولوازين أولاً لم يطلب رصد تعداد الكريات البيض بانتظام، مما تسبب بوفيات كثيرة من المشكلات الدموية. وبفصل الرصد الصارم strict. منذ أن أعيد إدخال الكولوازين إلى المملكة

مُضاد الذهان ولكن قد تستمر أكثر من ذلك عندما يستعمل مستحضر مُدخري Depot preparation. يحل الدين يقون (يعيشون survive) لعدم ديمومة التأثيرات الفيزيائية من محتهم ordeal والله الحمد.

الأنوية المضادة للذهان الكلاسيكية مقابل اللانموذجية CLASSICAL VERSUS ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS

لقد تم توطيد مُضادات الذهان اللانموذجية كبديل عن العوامل الكلاسيكية، وقدّم ذلك إلى الأطباء السريين معضلة dilemma إذ يجب أن تكون خيارهم الأول عند مرضى الفصام والعُلل الذهانية، وفي الحقيقة ثمة مرور كافٍ لنقل المريض المستقر على عامل كلاسيكي إلى عامل لانموذجي.

قد تمتلك مُضادات الذهان اللانموذجية ميزات في ثلاث باحات. الأولى، يبدو أنها أفضل تحملاً، لأنها أقل احتمالاً من العوامل الكلاسيكية على تحريض التأثيرات خارج الهرمية وفراط بروتاكتين الدم (مع تثدي الرجل وثرُ البن)، مع أن هذه الأخيرة تبقى مع الريزبيريدون risperidone والأميسكبيريد amisulpiride، ويعكس تحسن التحمل مطاوعة أفضل يأخذ العوامل الكلاسيكية، ولذا تنقص فرصة عدم معالجة الذهان مع احتمال النكس relapse عندما تحصل الهدأة remission. الثانية، تعد مُضادات الذهان اللانموذجية ناحية أكثر ضد الأعراض السلبية للفصام ولاسيما عند التفكير في العلة المزمنة. وأما الباحة الثالثة، يعد الكلوزابين (ولكن ليس العوامل

المتحدة، فلا توجد أي وفاة بسبب ندرة المحببات الناجمة عنه. وأما معدل الوفيات دولياً بين الأقليات الصغرى الذين يطورون ندرة المحببات فهو أقل من واحد بالألف.

المتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان

Neuroleptic malignant syndrome

قد تتطور هذه المتلازمة وتصيب حوالي 1% من يستعملون مضادات الذهان وهي أكثر انتشاراً بالجرعات العالية. يُعتقد أن المسنين والمصابين بمرض عضوي في الدماغ وفراط الدرقية أو التحفاف أكثر استعداداً. وتتضمن الملامح السريرية ما يلي:

- الحمى.
- التخليط أو عرج الوعي.
- صمل العضلات الذي قد يصبح وخيماً.
- عدم استقرار في الجملة المستقلة يتظاهر بتغير ضغط الدم.
- تسرع القلب.
- السلس البولي أو الاحتباس البولي.

يوحى ارتفاع تركيز كيناز كرياتين Creatine Kinase وتعداد الكريات البيضاء (ولكن على نحو غير جازم) بالإصابة بالمتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان. ثمة بعض التراكب السريري مع "متلازمة السيروتونين" الذي يزيد من احتطار مشاركة استعمال مُضادات الاكتئاب SSRI (ربما TCAs) مع مُضادات الذهان.

إن عدم الاستمرار بمُضاد الذهان أمر أساسي عندما يشته بهه المتلازمة ويجب الاستعداد لنقل المريض إلى الجناح الطبسي للإمهاء rehydration. يستطب إعطاء البرزوديازيبين للتهدة وقد يكون تأثيره المهدئ مفيداً عندما يترك الذهان الفعّال بدون معالجة. تنفع ناهضات الدوبامين (بروموكريبتين bromocriptine، دانترولوبين dantrolene) في بعض الحالات. ثمة بيئة أيضاً تدعم دور التخليط الكهربسي في معالجة المتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان. حتى عندما تميز الحالة وتعالج، فإن الوفيات عند حملة الحالة condition carries 12 - 15% بسبب اضطراب نظم القلب وتحلل الربييدات rhabdomyolysis والفشل التنفسي. عادة ما تدوم الحالة 5 - 7 أيام بعد إيقاف

² بينما تبدو ميزات مضادات الذهان اللانموذجية واضحة بالمقارنة مع مضادات الذهان الكلاسيكية، فلقد استُحصلت نتائج مختلفة عما هو من تحليل واحد استعمل فقط التجارب التي كانت جرعات مضادات الذهان الكلاسيكية ممتلئة بجرعة الهالوبيريدول 12 ميلي غرام/يومياً أو أقل أو مكافئة (تعد الآن الحدود العليا للاستعمال المثالي هذه المراسل). مع ذلك أثبتت المراسل اللانموذجية بأن إحداثها للتأثيرات الجانبية خارج الهرمية كانت أقل تواتراً ويبدو أن التحمل والنحافة الإجمالية كانتا متشابهتين. Geddes J et al 2000
Atypical مضادات الذهان غير النمذجية في معالحة الفصام: مراجعة منهجية، وتحليل ميتا الاستعادي British Medical Journal 321: 1376 - 1371.

اللامنودجية (الأحداث) ذا فعالية أقوى من العوامل الكلاسيكية في الفصام المقاوم.

إن مضادات الذهان اللامنودجية أغلى بكثير من الأدوية الكلاسيكية. وسيكون هناك في بعض البلدان الحجة الدافعة overriding argument لاستبقاء العوامل الكلاسيكية كخيار أولي في الفصام. لأن المريض الذي يدارم بنجاح على مضاد الذهان الكلاسيكي يصعب تبرير نقله إلى عامل لامنودجي. عندما لا تحصل نتائج مثالية. بمضاد الذهان الكلاسيكي أو تسبب تأثيرات غير مرغوبة، فإن ذلك أكثر إقناعاً للتبديل إلى عامل لامنودجي.

لكن يجب أن يأخذ التحليل الاقتصادي بالحسبان العوامل ما بعد التكلفة الخام للأدوية. فإذا تسببت مضادات الذهان اللامنودجية بظهور أعراض عارِج هرمية ضائقية أقل وحسنت من المطاوعة، فقد بقي من نكس العلة الذهانية وتُحصن المريض ضد ديمومة الصرر من فترات الذهان غير المعالج. وسوف تقدم المعالجة الفعالة الكثيرة للأعراض السلبية للمرضى المصابين بالفصام فرصة أكبر للاندماج مع المجتمع وتجهلهم مساهمين إيجابيين للمجتمع كبديل عن تأهيلهم المديد. تُخفف مثل هذه العوامل من وطأة تكلفة العلة الذهانية على المجتمع، ويجب أن تشكل جزءاً من الحساب الإجمالي ما بين الأدوية الكلاسيكية واللامنودجية كخط علاجي أول.

مُثَبِّتَاتُ المزاج Mood stabilisers

يعاني المصابون بالاضطراب الوجداني الثنائي القطب bipolar affective disorder من نوب الهوس mania والهوس الخفيف والاكتئاب، مع فترات من المزاج الطبيعي فيما بينهما. تكتشف النوب الهوسية ارتفاعاً كبيراً في المزاج تحلله فراب من الهيجية أو تحت الاستثارة، وتترافق مع أعراض بيولوجية (إرهاق الطاقة وازدياد الدافع الجنسي)، وفقد التثبيط الاجتماعي، والشعور غير المسؤول وهوس العظمة grandiosity. قد تتجلى الملامح الذهانية، ولاسيما التفكير المضطرب الذي يتظاهر بضلالات هوس العظمة و"الأفكار الطائرة" (تسارع طراز الأفكار والكلام السريع). يعد الهوس

الخفيف hypomania أقل شدة وخطراً ولكنه يستبقي على ملامح الشقاق elation أو الهيجية irritability والأعراض البيولوجية، تعد شذوذات الكلام محدودة بازدياد كثرة الكلام talkativeness والفرط في التصرف الاجتماعي المألوف والتأمل الخفيف. قد تتضمن النوب الاكتشائية depressive episodes أسد الأعراض الاكتشائية الموصوفة مسبقاً وقد تتضمن ملامح ذهانية.

لقد عُرِفَ على نحو سردي anecdotally أن أملاح الليثيوم lithium salts تمتلك تأثيرات نفسية نافعة منذ منتصف القرن التاسع عشر، وقد اتبعت البيئة العلمية لحاجتها موهبة الاكتشاف بالصدفة (سرنديبية) serendipitous. في عام 1949، خلال البحث عن مواد فعالة بيولوجية في الهوس، حَقَّنَ البول من مريض هوسي في الخنازير الغينية guinea pig. تبين أن الحيوانات المصابة ترافق لديها كميات كبيرة من اليوريا وافترض بأن إعطاء اليورات يعاقم التأثيرات الهوسية. انتقلت يورات الليثيوم، الدّواء بشدة، لمواصلة الاستقصاءات في السمية باليورات. واكتشف بأنها مُهدئة وتُحصن ضد سمية البول الهوسية. ثم جرّبت كربونات الليثيوم Lithium carbonate عند المرضى المصابين بالهوس، فوجد أنها فعالة في الحالة الحادة وتمنع نكس النوب³ فيما بعد.

تعد أملاح الليثيوم غير فعالة في الوقاية من الاضطراب الوجداني الثنائي القطب عند حوالي 35% من المرضى وتسبب العديد من التأثيرات غير المرغوبة. لقد أُنتجَ البحث عن الدائل أدوية مألوفة أكثر مثل مضادات الاختلاج، ولاسيما الكربامازيبين وفاليورات الصوديوم واللاموتريجين lamotrigine.

الليثيوم LITHIUM

طَرَزَ الفعل The mode of action ليس مفهوماً تماماً. وقد يكون التأثير الرئيسي لليثيوم بتثبيط حلمة إينوزيتول فسفات inositol phosphate، مما ينقص عودة دوران

³ Gade J F 1970 The story of lithium. In: Ayd F J Blackwell B (eds) Biological psychiatry. Lippincott, Philadelphia

ويؤثر السمية. يُستعمل كلوريد الصوديوم والماء لمعالجة سمية الليثيوم.

يعادل العمر النصفى البلازمي لليثيوم حوالي 15 - 30 ساعة بالاستعمال المزمن. عادة ما يعطى الليثيوم كل 12 ساعة لاجتناب أي عموج (تراكميز الذروة والعمق trough) ويداوم على التراكميز البلازمية تحت المستوى السمي فقط. ينحز تركيز الحالة الثابتة البلازمية بعد 5 - 6 أيام (أي بعد 5 أعمار نصفية) عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية الطبيعية. يمتلك المسنون والمصابون باعتلال الوظيفة الكلوية عمراً نصفياً أطول ولذا نصل إلى الحالة الثابتة في وقت متأخر ويجب أن تُصحح زيادة الجرعة وفقاً لذلك.

الاستطببات والاستعمال Indications and use. تعدُّ كربونات الليثيوم فعالة علاجياً في أكثر من 75% من نوب الهوس الحاد والهوس الخفيف، عادة ما يستعمل الليثيوم بتوليفة مع البنزوديازيبين مثل اللورازيبام أو الديازيبام لأن فعله العلاجي يحتاج 2 - 3 أسابيع حتى يتطور (أو بتوليفة مع عامل مضاد للذهان عند وجود ملامح ذهانية).

للتوقية Prophylaxis يستطب الليثيوم عند وجود نوبتين من اضطراب المزاج خلال سنتين، وعلى الرغم من ذلك يُصحح في بعض الحالات الاستمرار بالاستعمال الوقائي بعد نوبة واحدة وخيمة. عندما تؤخذ جرعة كافية من الليثيوم بأسلوب ثابت، فإن حوالي 65% من المرضى يحققون تحسناً في التحكم بعلمهم.

يملك المرضى الذين يبدأون بالليثيوم فقط ليقطع بعد سنتين نتيجة أضعف poorer outcome مقارنة مع المرضى الذين لم يعطوا توقية فارماكولوجية. يفرض وجود التأثير الارتدادي rebound effect بأن الاستدانة بالمعالجة المديدة عظيمة الأهمية.

يستعمل الليثيوم لزيادة فعل مُضادات الاكتئاب في حالات الاكتئاب المقاومة على المعالجة.

المستحضرات الدوائية Pharmaceutics. لا بد أن يلتزم أي مريض بالمستحضر النوائي التجاري نفسه، إذ يعتمد تولّد جرعة أيون الليثيوم (Li^+) بكل قرص على المستحضر

الإنوزيتول الحر من أجل تخليق الفسفاتيديل إينوزيتيد phosphatidylinositides. إن الجزئيات داخل الخلايا جزء من جهاز الإشارة عبر الغشاء التي تعدُّ هامة في تنظيم تركيز أيون الكالسيوم، داخل الخلايا، الذي يؤثر لاحقاً على إطلاق الناقل العصبي. تكتشف الآليات المشهورة الأخرى جهاز المرسال الفانسي لأحادي فسفات الأدينوزين الحلقي cyclic AMP والنواقل العصبية ذات المفعول الأحادي الأمين monoaminergic والكولينية الفعل cholinergic.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. إن معرفة الحرائك الدوائية لليثيوم هامة من أجل الاستعمال الناجح إذ يقترب التركيز البلازمي العلاجي من التركيز السمي (منسب علاجي منخفض). إن الليثيوم أيون صغير يعطى فموياً ويمتص بسرعة عبر الأمعاء. تختبب التراكميز البلازمية الذروية العالية باستعمال مُستحضرات الإطلاق المستمر sustained-release formulations التي تولّد تراكميز الليثيوم البلازمية الذروية في حوالي 5 ساعات. يتوزع الليثيوم أولاً عبر الماء خارج الخلية ولكن باستمرار إعطائه يدخل إلى الخلايا ويتوزع في النهاية ضمن ماء الجسم كله مع تركيز عالٍ نوعاً ما في الدماغ والعظام والغدة الدرقية. يكون حجم التوزع الظاهري حوالي 50 لتر في كل 70 كيلو غرام (يعادل ماء الجسم الإجمالي عند شخص 40 لتر) الذي يتوافق بما سبق ذكره. إن الليثيوم شكل قابل للديال dialyzable من الدم ولكن مدرج التركيز من الخلايا إلى الدم ليس كبيراً ولذا فإن تركيزه داخل الخلية (الذي يُحدد السمية) ينخفض ببطء. يدخل الليثيوم الخلايا بسهولة مثل الصوديوم ولكنه لا يعاد الخلية بسهولة (الآلية غير معروفة). لا يستقلب الليثيوم لأنه أيون معدني، ولا يرتبط بروتينات البلازما.

يطرح الليثيوم فقط من الكليتين على نحو شبيه بالصوديوم، يُرشح من الكبيبات ويعاد امتصاص 80% منه في النبيب الدانسي ولكنه لا يمتص من النبيب القاصي. يُحدد مدخول الصوديوم والماء بدرجة رئيسية من إطراره. يُحتبس الليثيوم في الجسم في حال عوز الصوديوم، ولذا فإن الاستعمال المُصاحب للمدرات البولية قد يقص تصفية الليثيوم حتى 50%

الصيدلأسي. فمثلاً، يحتوي قرص الكاموكليت *Camcolit* 250 ميلي غرام على 6.8 ميلي مول، ويحتوي كل قرص من ليسكونيوم *liskonium* 450 ميلي غرام على 12.2 ميلي مول ويحتوي كل قرص من بريادل *Priadel* 200 ميلي غرام على 5.4 ميلي مول من الليثيوم. لذا يجب أن يذكر الاسم المسجل الملكية *proprietary name* على الوصفة. لا يستطيع بعض المرضى تحمل مستحضرات الإطلاق البطيئة لأن إطلاق أيونات الليثيوم البعيد في الأمعاء القاسية يسبب الإسهال، ربما يفضل التزود بمستحضر سائل سيترات الليثيوم *lithium citrate* الذي يمتص في الأمعاء الداية. يجب أن يبدأ بالليثيوم عند المرضى السذج بجرعة منخفضة من المستحضر المنقى. يستدعي أي تبديل في المستحضر مراعاة التحذيرات نفسها عند ابتداء المعالجة.

الرصد Monitoring. إن الفرق ما بين الجرعة العلاجية والسمية ضيق ويجب أن تُرشد المعالجة برصد التركيز البلازمي حتى الوصول للحالة الثابتة *Steady state*. تزداد الجرعة على فترات أسبوعية حتى تصبح التراكيز ضمن المجال المطلوب أي 0.4 - 1 ميلي مول/لتر (المداومة على المستوى المنخفض هو الأفضل عند المسنين). إن توقيت أخذ العينة (الاعتيان *Sampling*) هام، إذ تؤخذ عينة الدم قبل الجرعة الصباحية بأقرب ما يمكن إلى 12 ساعة ما بعد الجرعة المسائية. حتى الوصول إلى المجال العلاجي، يجب فحص التركيز البلازمي كل ثلاثة أشهر. يجب مراقبة السمية عبر قياس وظيفة الدرقية (خاصة عند النساء) ووظيفة الكلية (كرياتينين البلازما والكهارل) قبل البدء وكل 3 أشهر خلال المعالجة.

تثقيف المريض Patient education حول دور الليثيوم في الوقاية من الاضطراب الوجداني الثنائي القطب ومناقشة الفوائد والمضار في أخذ الدواء هام جداً لتشجيع المطاوعة العلاجية، تسعمل بطاقات المعالجة وورقات المعلومات وأشرطة الفيديو بحسب الظروف.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. يترابط الليثيوم مع ثلاث فئات من التأثيرات الضائرة.

• يعاسي المرضى عندما يكون التركيز البلازمي ضمن المجال

العلاجي (راجع ما سبق) من رُعاش ناعم (يكثف الأصابع بوجه خاص، وإذا كان من الصعوبة تحمله فقد ينفع مُصبر بيتا β)، والإمساك والقيء والغثاش (الذي يجم عن فقد القدرة على التركيز في السبيب البولي القاسي)، والمذاق المعدني في الفم، وكسب الوزن، والوذمة، والدُراق، وقصور الدرقية، والعُد *acne*، والطفح، والبواله الفهية واضطرابات النظم القلبية. وقد يوجد اعتلال معرفي خفيف واعتلال في الذاكرة.

• علامات التسمم، تترابط مع تراكيز بلازمية أكبر من 1.5 ميلي مول/لتر، وهي معدية معوية بصفة رئيسية (إسهال، قهيم، قيء) وعصبية (تغيم الرؤية، الضعف العضلي، الثعاس، التلكر والرُعاش الغليظ، ويؤدي إلى الدوام *giddiness*، والرنج، والرتة).

• السمية الصريحة *frank toxicity*، نتيجة فرط الجرعة أو الانقاص السريع في التصفية الكلوية، تترابط عادة مع تراكيز بلازمية أكبر من 2 ميلي مول/لتر، وهي تشكل حادثة طبية طارئة حادة. قد يحدث ما يلي: فرط المنعكسات وفرط التمديد، والاختلاجات والذهانات السمية، والغشي وقلة البول، والغيبوبة حتى الموت، إذا لم تجر المعالجة الإسعافية.

فرط الجرعة Overdose تعالج باستعمال السوائل وريدياً للمحافظة على إنتاج بولي جيد مُرشد. بالقياس المتكرر لكهارل البلازما والأوسمولالية *osmolality*. يشير فرط صوديوم الدم إلى احتمال البواله الغشية *diabetes insipidus* ويجب أن يستعمل الديكستروز المساوي التوتر *isotonic dextrose* حتى يصبح تركيز صوديوم البلازما طبيعياً. قد يحتاج أشكالاً مدحية مساوية للتوتر كجزء من نظام السوائل (ولكن ينتج عن فرط الاسعمال فرط الصوديوم) وإضافة البوتاسيوم. يُعد الديال الدموي *haemodialysis* فعالاً، ولكن يجب أن يكرر كثيراً عند ارتفاع التركيز البلازمي بعد النقص الحاد (نتيجة الموازنة لأن الليثيوم يترك الخلايا وكذلك بسبب الامتصاص المستمر من المستحضرات ذات الإطلاق المستمر).

التأثرات Interactions. يتداخل العديد من الأنماط الدوائية مع إفراغ الليثيوم من النسيب الكلوية، فتسبب ارتفاعاً

ترتبط مع التأثير الارتدادي لنكس الأعراض الهوسية التي قد تشارك السحب الميكر للمعالجة بالليثيوم.

أدوية أخرى Other drugs

نظهر البيئة مراعاة اللاموتريجين lamotrigine في الوقاية من الاضطراب الوجداني الثنائي القطب ومعالجة الاكتئاب الثنائي القطب. استعملت أدوية أخرى لتريد من فعل العوامل الموجودة وتضمن مضادات الاختلاج التالية: غابابنتين gabapentin، والبزوديازيبين مثل الكلونازيبام clonazepam، وعوامل إحصار قناة الكالسيوم مثل الفيراميل verapamil ونيموديبين nimodipine.

الأدوية المستعملة في القلق واضطرابات النوم

Drugs used in anxiety and sleep disorders

تُقارن تكاليف العجز والصحة الناجمة عن اضطرابات القلق مع الحالات الطبية الشائعة مثل السكري، أو التهاب المفاصل أو فرط ضغط الدم. يعاني المصابون باضطرابات القلق من اعتلال فيزيائي واعتلال في الدور الوظيفي، إذ يُفقد الكثير من أيام العمل نتيجة لهذه العلة ويزداد الاختلال في العمل ويزداد استعمال الخدمات الصحية. ولقد ورد فهمنا كثيراً لطبيعة القلق بحسب تقدم البحث في علم النفس والعلوم العصبية. ويمكن الآن التمييز بين الأنماط المختلفة للقلق مع الأعراض البيولوجية والمعرفية المتميزة. قُبِلت المعايير الواضحة لتشخيص اضطرابات القلق المتفاوتة. شهد العقد الأخير تطورات في المعالجات الدوائية والنفسانية فمثلاً يمكن تصميم مجال من الخيارات العلاجية على نحو فردي للمرضى وحالاتهم.

حمض الغاما أمينوبوتيريك A معقد مستقبلية

بنزوديازيبين

The GABA_A-benzodiazepine receptor complex

إن هذا الموضوع هام في أي دراسة للقلق ومعالجته. يعد حمض الغاما أمينوبوتيريك (GABA) الناقل المثبط الأهم في الجهاز العصبي المركزي. تتوزع عصبونات GABAergic

في التركيز البلازمي. تتضمن هذه الأدوية: المدرات البولية (الفيازيدات أكثر من النمط المروي)، ومثبطات ACE ومناهضات أنجيوتنسين II-، والمُسكنات المضادة للالتهاب اللاستيريويدي. يقص النيوفيلين ومُضادات الحموضة التي تحتوي الصوديوم من التركيز البلازمي لليثيوم. قد تكون هذه التأثيرات هامة لأن الليثيوم يمتلك نسبة علاجية منخفضة low therapeutic ratio. قد يسبب الديليازيم، والفيراميل، والكرامازيبين والفينيتوين سمية عصبية دون أن يصيب ليثيوم المصل. يجب احتساب الاستعمال المصاحب للثيوريدازين لأنه قد يسبب اضطرابات نظم قلبية.

الكرامازيبين Carbamazepine

يُرحص الكرامازيبين كبديل عن الليثيوم للوقاية من الاضطراب الوجداني الثنائي القطب، ومع ذلك فإن البيئة من التجربة السريرية تعد أقوى على دعم استعماله في معالجة الهوس الحاد. يبدو أن الكرامازيبين أكثر فعالية من الليثيوم في التدوير السريع للاضطرابات الثنائية القطب، كما في الانتقال السريع النكس من الهوس إلى الاكتئاب. يعد أيضاً فعالاً بتوليفه مع الليثيوم. يعتقد أن طُرز فعله يكتنف تأثيراً ناهضاً agonism لانتقال حمض الغاما أمينو بوتيريك GABA التثبيطي في مركب مستقبلية GABA بنزوديازيبين (راجع الصرع أيضاً، الفصل 20).

حمض الفالبروات Valproic acid

يعد حمض الفالبروات الخيار الأول للوقاية من الاضطراب الوجداني الثنائي القطب في الولايات المتحدة، على الرغم من نقص البيئة الصامدة للتجربة السريرية التي تدعم هذا الاستطباب. ولكن تعد المعالجة بحمض الفالبروات سهلة الابتداء (مقارنة مع الليثيوم بوجه خاص)، وهو جيد التحمل، ويبدو أن استعماله قد يتسع بحسب البيئة. يُرخص حمض الفالبروات كملح نصف صوديوم semisodium salt للاستعمال في معالجة الهوس الحاد الذي لا يستجيب لمركبات الليثيوم. (يعد فالبروات الصوديوم غير مرخص لهذا الاستطباب، راجع الفصل 20).

يبدو أن المعالجة بالكرامازيبين أو حمض الفالبروات لا

غالباً ما تستعمل الأدوية التي تعمل كنواض agonists على هذه المستقبلية، ولكن ليس بصفة استثنائية في اضطرابات النوم والقلق. تمتلك البنزوديازيبينات (راجع أدناه) أفعالاً مومة ومهدنة ومزيلة للقلق ومضادة للاحتلاج مرحلة للعضلات (مركزية). وتشكل معالجة فارماكولوجية هامة ولكنها ليست الجزء الوحيد فقط المتوفر للمعالجة الدوائية، كما هو موضح في الوصف التالي.

تصنيف اضطرابات القلق

Classification of anxiety disorders

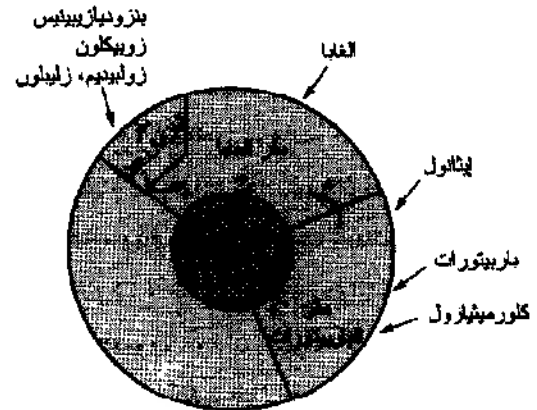
تستعمل عموماً المعايير التشخيصية من DSM-IV (الدليل التشخيصي الإحصائي) أو ICD 10 المراجعة العاشرة: (التصنيف الدولي للأمراض). يقسم كلاهما القلق إلى سلسلة من المتلازمات الفرعية sub-syndromes مع معايير ميدانية واضحة تُساعد في تمييزها. قد يمتلك المرضى بأي زمن أعراضاً لأكثر من متلازمة واحدة ولكن لا بد من وضع التشخيص الأولي الذي يؤثر كثيراً في اختيار المعالجة. تُعطى الملامح الرئيسية للقلق فيما بعد، مع وصف عملي للاختيار المفضل للأدوية وجرعتها ومدتها.

اضطراب الهلع PANIC DISORDER

إن الملمح الرئيسي هي النوب الناكسة غير المتوقعة من الهلع. ثمة فترات منعزلة من الخوف الشديد ترافق مع أعراض فيزيائية مميزة مثل التخطي skipping وخفقان القلب، والتعرق، والبيغ الساخر أو النفضان، والارتعاش trembling/الرُعاش shaking، وصعوبات التنفس، والألم الصدري، والغثيان، والإسهال والأعراض المعوية المعوية، والدوخة، أو خفة الرأس. غالباً ما تحدث نوبة الهلع الأولى دون تحذير ولكنها قد تترايط فيما بعد مع أوضاع نوعية مثلاً، المتحر المزدحم، السياقة. يتطور القلق المبكر والسلوك الاجتنابي استجابة لهذه السلسلة من الأحداث. يجب تمييز هذه الحالة عن سحب الكحول والتسمم بالكافيين وفرط الدرقية (ونادراً) ورم القوائم Phaeochromocytoma.

كثيراً في الجهاز العصبي المركزي ولكن يفترض غيابها خارج الدماغ والنخاع. يتحكم GABA بالحالة الاستثنائية في باحات الدماغ ويُحدد التوازن بين الإدخالات الاستثنائية (والتي غالباً ما تكون غلوتامية Glutamatergic) والنشاط GABAergic مستوى النشاط العصبي الشائع. إذا تأرجح التوازن لمصلحة الغابا GABA يظهر عندها التهدة والنسابة وارحاء العضلات والرنج وينقص القلق والعصبية. يؤثر الإنقاص الخفيف لنشاط GABAergic التيقظ والقلق والتلمل والأرق ويقاقم التفاعلية.

يرتبط الغابا GABA مع مركب مستقبلية - بنزوديارين GABA_A، فترداد نفودية مستقبلية المسَم المركزي central pore لأيونات الكلوريد، مما يسمح بدخول أيونات أكثر إلى العصبون وتناقص الاستثارة. تعزز البنزوديازيبينات الكلاسيكية (BDZs) في الاستعمال السريري من فعالية الغابا GABA من خلال خفض تركيز الغابا المطلوبة لفتح القناة، مما يمكن دارات GABAergic من إنتاج تأثير تشيطي أكبر (شكل 4.19). تُعد هذه الأدوية ناضات agonists للمستقبلية، وثمة مناهض (فلومازينيل flumazenil) يمنع الناضات من الارتباط مع مقر المستقبلية ويمنع من تعزيز وظيفة الغابا.



الشكل 4.19: تمثيل ترميمي لمعد مستقبلية - بنزوديازيبين - غابا - A. لاحظ أن الأدوية التي ترتبط بمقر مستقبلية البنزوديارين لا تفتح قناة الكلوريد مباشرة ولكنها بدلاً من ذلك تزيد من قدرة الغابا في العمل. تعزز انستورات بالمقاس بالجرعات المحفصة من فعل الغابا ولكنها بالجرعات العالية تفعل مباشرة على فتح قناة الكلوريد.

بطيء وقد تُحرض ازدياداً أولياً في القلق وتواتر الهلع، ولذا قد يوقف المريض الدواء حتى بعد الجرعة المفردة. يدوم هذا التفاعل التحريضي حوالي 2 - 3 أسبوع، يتحسن بعدها تواتر الهلع ووخامته ولكن يحتاج المريض مساعدة للقاء على المعالجة خلال هذه الفترة. ينبغي للأطباء أن يشرحوا بوضوح مساق الأحداث، ويجب البدء بمضاد الاكتئاب بنصف الجرعة البدئية المعتادة لإنقاص احتمال السُورَة *exacerbation*. قد يقدم البنزوديازيبين المهدد المفعول لمساق قصير منفعة عندما تكون السُورَة بصورة القلق. عادة ما تكون الجرعة المطلوبة من مضاد الاكتئاب لمعالجة اضطراب الهلع عالية أو أعلى من تلك المطلوبة لمعالجة الاكتئاب، ولا تظهر المنفعة الأعظمية *maximal benefit* إلا بعد 8 - 12 أسبوعاً. لذا يجب أن يتلقى المرضى جرعة عالية يمكن تحملها لفترة طويلة من الزمن.

إذا لم يكن هناك استجابته كافية لتجربه SSRI، التي يليها TCA، فيجب أن يستعمل MAOI أي الصينيلزين *phenelzine* بجرعات تصل إلى 90 ميلي غرام يومياً. غيل مثبطات MAO لإنتاج سُرّات عند بدء المعالجة بدرجة أقل من مُضادات الاكتئاب الأخرى ولكن قد تزيد القلق والهلع عند الأفراد الأكثر حساسية.

اضطراب القلق الاجتماعي

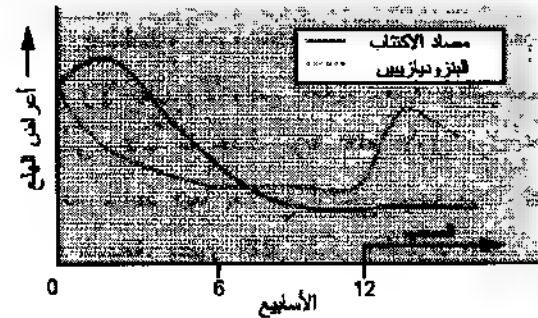
SOCIAL ANXIETY DISORDER

يتسم الملمح الأساسي لرهاب المجتمع بخوف ملحوظ ودائم من القيام بأمر ما عندما يشعر المرضى بأنهم سيكونون مركزاً للانتباه، وأنهم سوف يفعلون شيئاً ما مُذلاً أو مُربكاً. قد تكون الأوضاع التي تُحرض هذا الخوف نوعية تماماً، مثل مخاطبة العموم، أو أن يكون الوضع أكثر عمومية، ويكتف الخوف، من أعاب التأثيرات الاجتماعية، البدء بالكلام أو الاستمرارية، والمشاركة في مجموعات صغيرة، والمواعلة، ومحاولة أي شخص في السلطة. غالباً ما يُعرض العرض للوضع المخيف وبأسلوب ثابت قلقاً مع أعراض شبيهة بالنسي يعاني منها المصابون بوب الهلع، ولكن يبدو بعضها بارزاً وصعباً مثل التورد *blushing*، والرعاش، والتعرق، والشعور بالجفاف عند التكلم.

لا يعلم غالباً المرضى الذين يعانون من نوب الهلع ماذا يحدث لهم، ولما كانت الأعراض مشابهة للحالات القلبية الوعائية أو التنفسية أو العصبية لذا تقدم دائماً خدمات غير نفسية تقدمها أقسام الإصابات، وأطباء الأسرة، والاختصاصيون الطبيون، وقد يجري الاستقصاء الشامل أو تعاد الطمأنة بأنه لا يوجد شيء خاطئ. ينقص أخذ القصة المرضية بحرص من إمكانية هذا الحدوث.

المعالجة Treatment. تمهيداً ما بين البنزوديازيبين السريع المفعول مثل ألبرازولام *Alprazolam* (1 - 3 ميلي غرام/ يوم فموياً) ودواء آخر ذو نجاعة متأخرة، ولكن يمتلك مشكلات سحب قليلة مثل مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات TCA مثل الكلوميبرامين *Clomipramine* (250 - 100 ميلي غرام/ يوم فموياً) أو مثبط لاسترداد السيروتونين الانتقائي مثل الباروكستين *Paroxetine* (10 - 50 ميلي غرام/ يوم فموياً)، يُصور اختلاف المساق الزمني بين هذين الصنفين من اضطراب الهلع في (الشكل 5.19) (راجع أيضاً الجداولين 5.19 و 6.19).

تنقص البنزوديازيبينات بسرعة من تواتر الهلع ووخامته وتستمر لتكون فعالة لعدة أشهر؛ يعد التحمل الهام للفعل العلاجي غير شائع. قد يحدث عند سحب البنزوديازيبينات، حتى بالسحب التدريجي، ازدياد أعراض القلق ونوب الهلع، وتصل إلى الذروة عند إيقاف الجرعة النهائية. يعجز حوالي 20% من المرضى عن سحب البنزوديازيبين ويبقون على أحد أدوية البنزوديازيبين لفترة طويلة.



الشكل 5.19: تمثيل ترميمي للمساق الزمني لمعالجات الهلع.

تمتلك مُضادات الاكتئاب (SSRI و TCA) بدء فعل

منفعة ولكن البينة حول نجاعتها العلاجية غير جازمة. كثيراً ما تستعمل مُحصرات بيتا β الأدرينية على الرغم من عدم إثبات نجاعتها في رهاب المجتمع. ولكنها تمتلك مكاناً في معالجة قلق الإنجاز performance anxiety النوعي كما هو الحال عند الموسيقين، عندما يكون التدبير العلاجي للرعاش حاسماً. تعادل مدة المعالجة أو تكون أطول قليلاً مما هي في الاكتئاب، وقد تستمر طول العمر.

المعالجة Treatment. الأدوية النسي وُطدت نجاعتها هي SSRI، الباروكستين paroxetine، ومضبط MAO، الفينيلزين phenelzine، و RIMA، والموكلوبيميد moclobemide، إذ تُستعمل الجرعات نفسها كما في الاكتئاب. يجم عن هذه الأدوية درجات مكافئة من التحسن؛ يمتلك الفينيلزين بدء فعل أسرع قليلاً ولكنه يسبب تأثيرات صائرة أكثر. ذكرت بعض التقارير أن بعض البنزوديازيبينات و SSRIs الأخرى تقدم

الجدول 5.19: الفعالية النسبية للمعالجات الدوائية في اضطرابات القلق.				
اضطراب القلق	Benzodiazepine بنزوديازيبين	SSRI مضبط واسترداد السيروتونين الانتقائي	TCA مضاد الاكتئاب الثلاثي الحلقات	Other أدوية أخرى
اضطراب الملح	++	+++	+++	MAOI ++
الرهاب الاجتماعي (اضطراب القلق الاجتماعي)	+	++	+	MAOI ++
اضطراب القلق المعمم	++	++	++	++ فيلاداكسين MAOI +
اضطراب الوسواس القهري	-/+	++	++ (كلوميبرامين)	++ بوسبيرون يضاف مضاد الذهان
اضطراب الكرب التالي للصرع	+	++	+	
تفاعل الكرب الحاد	++			

الجدول 6.19: خصائص الأدوية المصاددة للقلق.				
	Benzodiazepine بيزوديازيبين	Bupirone بوسبيرون	مضادات الاكتئاب TCAs مضادات السيروتونين الانتقائية	مضادات الاكتئاب SSRIS مضبطات استرداد السيروتونين الانتقائية
البدء	سريع	بطيء	بطيء	بطيء
أعراض أولية متدهورة أعراض الامتناع	لا	نادرة	أحياناً (خاصة الموص)	أحياناً
الحادة	نعم (حوالي 30%)	لا	أحياناً	أحياناً
المرمة	نعم (حوالي 10%)	لا	لا	لا
احتمال المعاقرة	منخفض	صفر	صفر	صفر
التأثر مع الكحول التأثيرات الضائرة	ملحوظ	قليل		
تهدئة	نعم	لا	لا	بعض TCAs
ساواة	نعم	لا	لا	خفيف
قلبية وعائية	لا	لا	لا	نعم
معدية معوية	لا	خفيف	نعم	لا
جسمية	لا	لا	نعم	لا
اكتئاب	أحياناً	لا	لا	لا
المأمونية النسبية للجرعات المفرطة	نعم	نعم	نعم	لا

اضطراب الكرب التالي للرضح

POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER (PTSD)

تتبع الأعراض المميزة التعرض لحادثة كربية رضحية. يتصنّف ذلك تكرار المعاناة المستمرة للحادثة المرضية، واستمرار اجتناب المنبهات المترابطة مع الرضح والخدر (التمل) (numbing) العام في الاستجابة واستدامة أعراض التيقظ المترايدة. وعادة ما يتضح أثناء أخذ القصة المرضية الارتباط مع الحادثة. يُميز PTSD عن اضطراب الكرب الحاد باستدامته إذ تبدأ أعراض الأخير خلال 4 أسابيع. عادة ما يترافق الاكتئاب مع اضطراب الكرب التالي للرضح PTSD ويجب أن يستفسر عن ذلك من القصة المرضية.

المعالجة Treatment كانت البحوث فيها ضعيفة وثمة بعض التحارب القليلة ذات الشواهد. وجميعها على الأغلب تجارب مفتوحة أجريت على عدد صغير من المرضى بعد فترة طويلة من التعرض للمسبب. وقدمت التقارير بحالاً واسعاً من الأدوية التي تقدم بعض المنفعة وهذه تتضمن البنزوديازيبينات، وTCAs وMAOIs؛ رخص الباروكستين (SSRI) (20 - 50 ميلي غرام/ يومياً فمواً) الآن لهذا الاستطباب في المملكة المتحدة. يجب أن تكون المعالجة المباشرة المفضلة بعد العارض incident بمساق قصير من مركب بنزوديازيبين لتحسين النوم، والمساعدة في تصفير تجربة الأداء النفسي للرضح الذي قد يؤدي إلى استمرارته. يبدو أن المعالجة المديدة مستطبة بالجرعات المستعملة نفسها في اضطرابات القلق.

اضطراب الكرب الحاد/اضطراب الإحكام

ACUTE STRESS DISORDER/ADJUSTMENT DISORDER

يعدّ اضطراب الكرب الحاد قلقاً وهو استجابة إلى كرب حديث مفرط جداً. وقد يكون في بعض الواحي تفاعلاً طبيعياً ومفهوماً لأي حدث، وإن المشكلات المترابطة معه ليست فقط الضائقة الوخيمة والأسباب المقلقة ولكن قد يتطور أيضاً الاختطار إلى حالة مستديمة.

المعالجة Treatment يستعمل البنزوديازيبين لمدة قصيرة

وهو الأسلوب المفضل في معالجة القلق الغامر (الهائل) overwhelming الذي يجب أن يخضع للمراقبة. بفرح الدواء بصفة خاصة القلق واضطراب النوم المرافقين. إن أوكسازيبام oxazepam (60 - 120 ميلي غرام/يومياً عن طريق الفم) هو دواء بطيء في بدء التأثير ويسبب اعتماداً وانسحاباً أقل ويُفضّل عن الأدوية التي تدسل إلى الدماغ سريعاً مثل الديازيبام واللوورازيبام يجد بعض المرضى صعوبة في الانقطاع عن البنزوديازيبين، لذا يجب الاحتفاظ باستعمالها للمصابين بالضائقة القصوى التي تعرقل الاستراتيجيات الطبيعية للتلازم.

اضطراب القلق المتعمم

GENERALISED ANXIETY DISORDER (GAD)

إن الملمح الأساسي هذه الحالة هو القلق المزمّن. يبدو أن بؤرة القلق غالباً ما تكون مبتذلة trivial مثل إجراء العمل المنزلي أو التأخر عن المواعيد، التي تكون منيعة على المريض. غالباً ما يرتبط القلق مع الأمراض الأخرى، التي تتضمن التملل، والصعوبة في التركيز، والهيجية، والتوتر العضلي والاضطراب في النوم. يعدّ مساق الاضطراب نموذجاً مزمناً مع سرّوات في أزمة الكرب التي غالباً ما ترتبط مع الاكتئاب. إن طبيعتها المرنة وزيادة سوءها في أزمة الكرب تساعد على تمييز GAD عن القلق في شكل نوب الملح النوائية المترابطة مع القلق المبكر (اضطراب الملح). يجب استبعاد فرط الدرقية ونفي التسمم بالكافيين.

المعالجة Treatment. شوهه تاريخياً بأن البنزوديازيبينات

أكثر العلاجات فعالية في اضطراب القلق المتعمم، فهي تنقص القلق بسرعة وتحسن النوم والأعراض الجسدية. ولذا يفضل المريض استعمالها ولكن الطبيعة المزمنة لاضطراب القلق المعمم GAD ترفع قضايا مدة المعالجة والتحمل والاعتماد وتفاعلات السحب.

بوسپيرُون Buspiron ليس له علاقة بنوية مع مزيلات القلق الأخرى، وكان أول عامل غير بنزوديازيبيني تتوضح نجاعته في اضطراب القلق المتعمم. وطرز فعله غير واضحة، على الرغم من معرفتنا أنه يكبت انتقال 5HTA عبر

الذي يزود بتفريغ للحالات المقاومة ويمكن استعماله كمعالجة وحيدة.

مدة المعالجة The duration of therapy تعتمد على طبيعة العلة المُسَبِّبَة. فإذا كانت الأعراض متقطعة، وتظهر بالأوضاع المُحْرِضَة للقلق، فقد يكفي الاستعمال المتقطع للبنزوديازيبين (الضبعة أسابيع). يتطلب GAD على نحو أكثر نموذجية معالجة لمدة أكثر من 6 - 8 أشهر مع السحب التدريجي للمداواة بعد ذلك. وهذا قد يكفي، ولكن قد يعاني بعض المرضى من قلق وخيم متواصل (دون هدأة) ويكون الملاذ الأفضل هو المعالجة الصائنة المزمدة بالبنزوديازيبين (المضاهئات analogous المديدة المفعول المستعملة في الصرع). إن مثل هذا الإشراف السريري لاستعمال البنزوديازيبين يعدُّ مبرراً لأنه بدون المعالجة، غالباً ما سيستمر المريض ارتياحهم من الكحول الذي يعدُّ مزيلاً للقلق ومتيسراً لهم على نحو واسع ومتوفر بسهولة.

الرُّهاب النوعي Specific phobia

الرُّهاب النوعي هو خوف محدد بموضوع معين أو حالة معروفة، على سبيل المثال الخوف من العناكب، أو الخوف من الطيران. لا يشك عادة في التشخيص. يكشف المساق العلاجي من قبل مُعالِج مُدْرَب التعرُّض المندرج للمبهات المُخيفة وهذا يعدُّ معالجة مختارة ويمكن أن تكون فعالة بشدة. ولكن قد تولد مثل هذه المعالجة بطبيعتها قلقاً وخيماً وربما يُسمح بالبنزوديازيبين عند المرضى الخاصين تماماً للمعالجة.

الاضطراب الوسواسي القهري

Obsessive-compulsive disorder (OCD)

- يمتلك الاضطراب الوسواسي القهري مكونين رئيسيين هما:
 - تكرار الأفعال أو الأفكار التي تكون لا إرادية، وتتميز بأن المصابين يولدونها في أدمغتهم ولكنهم لا يحفظونها في عملياتهم الفكرية الاعتيادية أو قيمهم، ولهذا فهي مزعجة جداً.
 - القلق المُحْرِض يحدث مثل هذه الأفعال أو الأفكار.

التنشيط الانتقائي للمفاعل الشبكي السابق للمشبك لمادة 5HTA. يمتلك البوسبيرون عبراً نصفياً يعادل 7 ساعات، ويستقلب في الكبد، ويملك مستقلات فعالة يمكن أن تتراكم في خلال أسابيع. يفتتل إعطاؤه مرتين يومياً، بحال عادة ما يتراوح بين 15 - 30 ميلي غرام فمواً، ولا يتجاوز 45 ميلي غرام يومياً.

يعدُّ البوسبيرون أقل فعالية من البنزوديازيبينات وأبطأ منها ولا يُحسن النوم، ولا يمنع في أعراض سحب البنزوديازيبين. أما ميزته فهي عدم التسبب بالاعتماد أو بتفاعلات السحب ولا يتأثر مع الكحول. يبدو أن البوسبيرون أقل فعالية عند المرضى الذين أخذوا مسبقاً البنزوديازيبينات ولذا ربما يفضل استعمالها عند المرضى الساذجين naïve patients على البنزوديازيبين. وأما سيئته فهي أن تأثيره المزيل للقلق يتأخر لأسبوعين أو أكثر.

يمكن أن تتضمن التأثيرات الصائرة الدوخة، والصداع، والعصبية، والإثارة، والغثيان، وتسرع القلب والنعاس.

الباروكستين والفينلافاكسين Paroxetine (SSRI) and

venlafaxine (SNRI) هما فعالان (ومرخصان من أجل اضطراب القلق المعمم GAD في المملكة المتحدة) وقد تبين أن TCAs تمتلك بعض المنفعة. تمتلك هذه الأدوية بدء فعل أبطأ من البنزوديازيبينات، وأقل تحملاً ولكن تسبب مشكلات أقل من الاعتماد والسحب.

لا تعد الاستجابة المتأخرة في اضطراب القلق المتعمم حاسمة critical كما في القلق الحاد للوضع acute situational anxiety، ويمكن البدء بالبوسبيرون لمدة 6 - 8 أسبوع بمقدار 30 ميلي غرام على الأقل يومياً (خاصة عند المرضى السذج على البنزوديازيبين). ويزداد على 2 - 3 أسابيع لتقليل الأفعال غير المرغوبة؛ يجب تحذير المرضى بأن لا يتوقعوا منفعة فورية. يجب أن يتلقى المرضى الذين لم يستجيبوا دواءً مصادراً للاكتئاب (SSRI أو الفينلافاكسين) لمدة 6 - 8 أسبوع بالجرعة العلاجية الكاملة. ثمة بعض المرضى الذين يفشلون في الاستجابة بمن فيهم الذين لديهم تاريخ طويل من استعمال البنزوديازيبين. قد يكون البنزوديازيبين الدواء الوحيد

أشهر على الأقل، وتسحب على مدى 4 - 8 أسابيع إذا كانوا بحالة جيدة. قد يحتاج المرضى للمصابين بالعلّة الساكنة معاجة لمدة 1 - 2 سنة لجعلهم قادرين على التعلم ووضعهم في مكان ملائم للأساليب السيكلوجية لمشاكلهم. تستمر العلل في العديد من الحالات طوال العمر وتعد المعالجة الصائفة المزمّنة مُبررة إذا سببت تحسناً هاماً في عافيتهم ووظائفهم. ربّما تكون توليفة من الأدوية مع الأساليب السيكلوجية أنفع ولاسيما في الحالات المقاومة.

اضطرابات النوم Sleep disorders

النوم الطبيعي NORMAL SLEEP

يقضي البشر حوالي ثلث وقتهم في النوم ولكننا لا نفهم تماماً لماذا ننام. النوم هو حالة من عدم الفعّالية تترافق مع فقد الوعي ونقص ملحوظ في الاستجابة للمنبهات البيئية. عندما يسجل مخطط كهربية الدماغ (EEG) والمتغيرات الفيزيولوجية الأخرى مثل نشاط العضلات وحركات العين أثناء النوم (تسمى هذه الطريقة polysomnography)، يظهر طراز النوم الذي يتألف من خمس مراحل مختلفة. يختلف هذا الطراز من شخص إلى آخر، ولكن غالباً ما يتألف من 4 أو 5 دورات من النوم الهادئ المتناوب مع نوم تناقضي أو فاعل ذي حركات عينية سريعة (REM)، مع فترات أطول من النوم التناقضي في النصف الأخير من الليل. يعرف تمثيل هذه المراحل والدورات cycles بمرور الوقت بمخطط النوم hypnogram واستمد أحدها من شخص طبيعي في (الشكل 6.19) وصوّر النوم التناقضي بباحات مظلمة.

يُقسم النوم الهادئ quiet sleep إلى أربع مراحل، لكل منها مظهر مميز على مخطط كهربية الدماغ، يوجد خلالها ارتفاع متري في العضلات وتنفس منتظم أبطأ عند الوصول إلى المراحل الأعمق. تحدث أغلب مراحل النوم الأعمق في النصف الأول من الليل.

يتشابه مظهر مخطط كهربية الدماغ خلال النوم التناقضي paradoxical sleep بالاستيقاظ أو التعاس. فمة تنفس غير منتظم، وفقد تام للتوتر في العضلات الهيكلية وحركات طورية

غالباً ما يبدأ الاضطراب الوسواسي القهري متأخراً في مرحلة المراهقة وبأخذ مساقاً مزمناً واسع الانتشار إذا لم يعالج. يرتبط الاضطراب الوسواسي القهري الذي يبدأ متأخراً في الحياة مع اضطرابات وجدانية أو مع القلق. غالباً ما تخف الأعراض باختصار إذا أخذ الفرد إلى بيئة جديدة.

المعالجات Treatments تتضمن معالجة سلوكية معرفية وSSRI أو كلوميبرامين clomipramine (أي مضاد اكتئاب يعزز الوظيفة السيروتونينية)، يستعمل بجرعة عالية لفترات أطول من الاضطرابات الاكتئابية. يمكن أن تستعمل مضادات الذهان اللاعقودية بجرعة منخفضة واليسزوديازيبات بنجاح لزيادة SSRIs إذا لم تكن فعّالة تماماً، خاصة عند المصابين بالقرّات tics (تقلص متكرر معتاد في عضلات محددة). لا تزال الجراحة النفسية psychosurgery تستعمل أحياناً من أجل الحالات الوخيمة والمعددة على المعالجة. تعدّ السبل الدماغية المستهدفة من قبل الجراح على نحو مثير للاهتمام هي تلك التي تظهر شذوذات الصورة العصبية (PET) في دراسات اضطراب الوسواس القهري كما في السبل العقدية القاعدية basal ganglia / الجبهية الحجاجية orbit-frontal.

تعليقات عامة على المعالجة الدوائية لاضطرابات

القلق

GENERAL COMMENTS ON DRUG TREATMENT FOR ANXIETY DISORDERS

إن الجرعة الفعّالة من مضاد الاكتئاب المستعملة في القلق عموماً أكبر من الجرعة ذات التأثير المضاد للاكتئاب وتأخذ مدة أطول لظهور التحسينات (على الأقل 4 - 8 أسابيع مقارنة مع 2 - 3 أسابيع في الاكتئاب). يجب أن يداوم المريض على الجرعة الدوائية التي يتطوّر تحمّلها لمدة 8 أسابيع على الأقل قبل تبديل المداواة. يعدّ تعقيد المريض حاسماً للحصول على التعاون.

غالباً ما تكون مدة المعالجة موضوعاً مثيراً للجدل. تعدّ اضطرابات القلق (بعيداً عن التفاعل الحاد للكرب المحدود ذاتياً) حالات مزمنة قد تتطلب معالجة كالتسي استعملت في الاكتئاب. قد يحتاج المرضى بالبوبة الأولى للمداواة لمدة ستة

أنماط اضطراب النوم

TYPES OF SLEEP DISORDER

مُيزت عدة أنماط لاضطراب النوم وكان تفريقها هاماً، ويُعطى لها خلاصة بسيطة بالرجوع إلى DSM و ICD أو ICD⁴ ستوضح المعايير التشخيصية بدقة.

- الأرق *insomnia*: هو النوم بدرجة غير كافية، أو النوم السيء الجودة، ومشاكل الدخول في النوم (الأرق البدني) أو البقاء في النوم (أرق المداومة) أو الاستيقاظ المبكر.
- فرط النوم *hypersomnia*: يُعاس لها ري مفرط.
- عطل النوم *parasomnia*: يحدث عادة في الليل.
- الكوابيس.
- الذعر الليلي.
- المشي النومي.
- اضطراب سلوك حركات العين السريعة الريم REM.
- أخرى
- اضطراب النوم المُحدول (اضطراب النظم اليوماوي).
- متلازمة تملل الساقين.
- حركات الساق الدورية أثناء النوم.

الأرق *Insomnia*

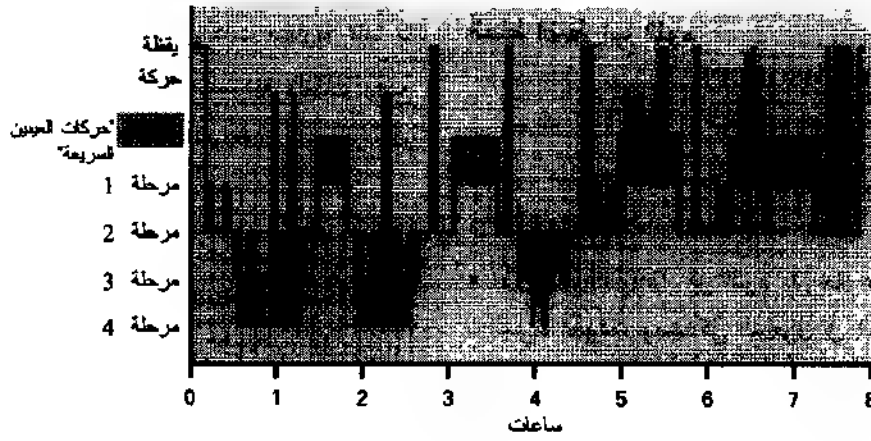
يتميز الأرق بشكوى من النوم السيء *poor sleeping*، أو الصعوبة إما بابتداء النوم أو المحافظة على النوم خلال الليل. يمكن أن يحدث على نحو استثنائي في مساق اضطراب فيزيائي (جسمي) كما في الألم، والاضطراب النفسي مثل الاكتئاب أو اضطراب النوم مثل انقطاع النفس النومي. يُعد الأرق عند نسبة كبيرة من المرضى اضطراباً يومياً أولاً ويسبب اعتلالاً اجتماعياً ومهنياً هاماً أو اعتلالاً في البحوث الأخرى الهامة وظيفياً. أظهر مسح واحد تقائص مشامة في حردة الحياة بسبب المورقات عند المصايين بالاضطرابات المديدة مثل السكري.

⁴ DSM-IV: «رابطه النمسية الأمريكية (1994) الدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النمسية (DSM-IV)، الطبعة الأولى لرابطه النمسية الأمريكية، واشتش. رابطه اضطرابات النوم الأمريكية (1992) التصنيف الدولي لاضطرابات النوم: الدليل التشخيصي والترميز. التصنيف الدولي لاضطرابات النوم العاشر لمظمة الصحة العالمية (1994) ICD-10-WHO تصيف الاضطرابات النمسية والسلوكية.

متواترة ولاسيما في العينين، تتضمن حركات متقارنة غالباً ما تكون جانبية ولكن قد تكون أيضاً عمودية (لذلك وضع مصطلح النوم ذو الحركات العينية السريعة)، تحدث معظم الأحلام في هذه المرحلة.

تختلف مدة النوم الإجمالي في اليوم ما بين 3 و 10 ساعات في الأشخاص الطبيعيين، ووسطياً في الفئة العمرية 25 - 45 عام ما بين 7 و 8 ساعات. يتناقص زمن النوم عند المسنين إلى حوالي 6 ساعات بمسر فرق 70 عام، مع ارياء الفترة (القبولة *napping*) النهارية وتناقص أكثر في زمن النوم الليلي. تختلف كمية الرمس التي تصرف في كل من المراحل الخمسة بين الأشخاص ولاسيما مع العمر مع موجة النوم البطيء التي تكون أقل عند الأشخاص المسنين. يزداد عدد اليقظات *awakenings* بعد بدء النوم أيضاً مع تقدم العمر. يكون لدى الشخص الطبيعي عدة يقظات قصيرة خلال الليل، معظمها غير مُدرك كيقظات ما لم تستمر أكثر من حوالي دقيقتين. ربما لا يلاحظ وعياً كاملاً ولكن قد يمتلك الشخص أفكاراً مختصرة أحياناً حول كم هو مريح أو كم هو سار أن يشعر بأنه لم يحن وقت النهوض حتى الآن مع العودة المباشرة للنوم. إذا كان هناك بعض العوامل خلال الفترة القصيرة من الاستيقاظ التي سببت القلق أو الغضب مثلاً ضجيج طائرة أو شخير القرين أو الرُعب من أنه مُستيقظ فقد يترقى إلى اليقظة الكاملة وفرصة تذكره أكبر. ترداد شكوى الأشخاص من النوم غير المنعش كلما ازدادت أرمنة حنوث ذلك. يستعمل زمن النوم المنقضي كنسبة مئوية من زمن النوم في السرير كمقياس لكفاءة النوم *sleep efficiency* (96% من الحالة التي تشاهد في الشكل 6.19).

إن أحد أشيع الطرق لتطور الأرق هو "بمراقبة الساعة" *clock watching*؛ يتحقق الأشخاص من الزمن عند الإيقاظ، ويتذكرونه ويكررون هذه الدورة في عدة أوقات من الليل. إن تذكر الزمن خلال الاستيقاظ العابر يعزز إدراك الأشخاص بالنوم السيء (عسر) (فترات من النوم في الوسط تكون مهمة) ويسبب الغضب والإحباط الذي يؤخر عودتهم للنوم وقد يشجع فيما بعد على اليقظة.



الشكل 6.19 - مخطط النوم hypnogram الطبيعي

يلخص (الجدول 7.19) العوامل المؤثرة الأرق.

معالجة الأرق TREATMENT OF INSOMNIA

إن المعالجة في الوقت المناسب للأرق القصير الأمد ذات قيمة، إذ تقي من ترقى الحالة إلى الإزمان، ويصعب تخفيفها عند ذلك. تكون المعالجات السيكلوجية فعالة وقد تكون المعالجة الفارماكولوجية إما غير ضرورية أو تستعمل كمساعدة قصيرة الأمد. تتخس الأساليب ما يلي:

- معالجة أي سبب مؤثر (كما سبق).
- التثقيف حول العوامل (المثيرة = الزائدة) المؤدية للنوم وطمأنة المريض بأن النوم سوف يتحسن.
- توطيد نوم صحي جيد.
- مراعاة المداواة المنومة.

صحة النوم Sleep hygiene

- المحافظة على أوقات النوم والاستيقاظ بانتظام.
- إنقاص العفوة (قبولة napping) النهارية.
- التمرين النهاري (وليس الليلي) والتعرض لضوء النهار.
- اجتناب المنبهات والسجائر عند المساء.
- ترسيخ وقت معين للنوم - الارتقاء بعد النشاط wind down، قد يساعد شرب اللبن.
- اجتناب الانشغال بالتمكير بالمشكلات في السرير.
- يجب أن يكون السرير مريحاً وليس دافئاً جداً أو بارداً جداً.

يملك حوالي 60% من المرضى المصابين بالأرق شذوذاً في النوم عندما يقاس بأسلوب موضوعي ولا يملك بقية المرضى شذوذاً يمكن قياسه في الوقت الحاضر، ومع ذلك فهم عاجزون عن إدراك أعراضهم كما هو الحال عندما يكون النوم قابلاً للقياس.

قد يترافق الأرق أو لا يترافق مع التعب النهائي ولكنه لا يترافق عادة مع نعاس شخصاني subjective sleepiness خلال اليوم. عندما تُقاس نزع النوم في النهار بوسائل موضوعية (توقيت مخطط كهربية الدماغ النومي) فإن هؤلاء المرضى في الحقيقة يُعدون أقل نوماً من الأشخاص الطبيعيين.

يُحدد زمن الدخول في النوم بثلاثة عوامل، تحدث عند البائمين على نحو طبيعي وقت النوم. وتتضمن (a) التظم اليوماوي، مثل ساعة الجسم الطبيعية في الوطاء التي تؤدي إلى الراحة/النوم كجزء من دورة النوم - اليقظة، (b) الإرهاق (التعب) مثلاً الزمن منذ النوم الأخير، يكون عادة 16 ساعة و(c) انخفاض التيقظ النفسي والفيزيائي. إذا تمزقت disrupted إحدى هذه العمليات يصبح حينها ابتداء النوم صعباً، وقد دُرست هذه العوامل من قبل برنامج صحة النوم المعياري sleep hygiene program (راجع أدناه). إن الالتزام الصارم خلال المساق المبكر للأرق بمبادئ النوم الصحية وحدها قد تعيد طراز النوم السابق للمرضى ولكن تكون العمليات اليوماوية عند بعض المرضى أقل ثباتاً ولذا يعدّ هؤلاء أقل استعداداً لهذه الإجراءات.

المفارهاكولوجية

- الأدوية بدون وصفة مثل الكافيين أو الكحول. يمتص الكحول زمن بدء النوم ولكنه يمزق النوم لاحقاً في الليل. إن الاستهلاك المنتظم والمفرط يمزق استمرار النوم، يعد الأرق ملمحاً رئيسياً لسحب الكحول. يسهم المدخول المفرط من الكافيين والثيوفيلين وحتى شرب الشاي والقهوة أو الكولا أيضاً في الأرق.
- إن بدء المعالجة بمضادات اكتئاب محددة، خاصة مثبطات استرداد السيروتونين الانتقالية (مثل فلوكسيتين، فلوفاكسامين) أو مثبطات قبط أحادي الأمين، ربما تبرز عرق النوم بعد 3-4 أسوع.
- تتضمن الأدوية الأخرى التي تزيد النشاط الوردأدريسي والسيروتونيني المنهات مثل الأمفيتامين، والكوكايين والميثيل فيبيدات ومحاكيات الودي مثل ناهض المستقبل بيتا (β) الأدريسي والسالتامول والمركبات المترابطة.
- سحب الأدوية المومة: عادة ما يكون قصير الأمد.
- قد يمزق النوم المعالجة لمُحصرات المستقبل بيتا الأدرية، ربما بسبب فعلها السيروتونيني؛ يفضل دواء محصر ليبتا يعبر الحائل الدموي الدماعي بصعوبة مثل الأتينولول atenolol.

نفسية: ينجم فرط التيقظ عن

الكرب

- الحاجة إلى ليلة بقطة مثلاً بسبب مرض الأقرباء أو الأطفال اليافعين.
- أن تكون تحت الطلب on-call.

الفيزيائية:

- الألم، إن التسكين الكافي للحالة يُحسن النوم.

الحمل.

- السعال أو الأزيز، إن الضغط الكافي للربو مع الأدوية المبهية قد تحس (بطريقة متناقضة) النوم بإنقاصها الاستيقاظ الناجم عن عسرة التنفس.
- الاضطرابات التنفسية والقلبية الوعائية.
- الحساسية للتيرو: قد يؤثر ذلك على توقيت المداواة المدة للبول.
- الاضطرابات العصبية: مثل السكتة، اضطرابات الحركة.
- حركات الساق الدورية أثناء النوم (نقصات متواترة أثناء السزول بعمق في النوم)، قلماً تنقص جودة النوم الشخصاني ولكن الأرجح أن يسبها الشخص القرين بالنوم.

طبية نفسية

- غالباً ما يمتلك المصابون بالقلق الاكتئابية صعوبة الدحول في النوم عند الليل والشكوى من التسمل، والتمزق وعدم الانتعاش في النوم، والاستيقاظ مبكر في الصباح. عندما يُحلل نومهم بواسطة polysomnography، يكون لديهم زمن بدء النوم متطولاً، وثمة نزعة للنوم دي الحركات العينية السريعة الذي يحدث في الجزء الأول من الليل، مع نقص النوم الهادئ في الساعة الأولى وبعد بدء النوم وازدياد الاستيقاظ خلال الليل. قد يستيقظون في الصباح الساكر ويعشرون في العودة للنوم ثانية.
- قد تحمل اضطرابات القلق المرضي يسكون من نومهم، إما بسبب نقص استمرارية النوم أو بسبب فترات طبيعية من الاستيقاظ الليلي حيث يكون بطريقة ما أقل تحملاً. تحمل هجمات الملح الليلي المرضي خائفين من معاداة النوم.
- سوف ينام المصابون باضطراب ثنائي القطب في الهوس الخفيف أو الطور الهوسي أقل من المعتاد وأحياناً يتبدل طراز نومهم الذي قد يكون تحديراً مبكراً على نوبة وشيكة.

تثوق التظم اليومي Disruption of circadian rhythm

زيجان العمل، إرهاق السمر والروتين غير المنتظم الذي يسبب الأرق، لا يستطيع بعض المرضي النوم عندما يرغبون بذلك.

إن العامل الهام في المعالجة المديدة للأرق هو القلق حول النوم، الذي ينشأ من السدوك التكيفي مما يذهب إلى ازدياد التيقظ والتوتر وقت النوم. ولذا تتوافق عرفة النوم بعدم النوم وبأفكار سلبية تلقائية حول عملية النوم التي تحدث عند المساء. تساعد المعالجة السلوكية المعرفية *cognitive behavioral therapy* في التعامل مع الأرق النفسي الفيزيولوجي وبعد تخفيف المريض وصحة النوم تدريجاً "كما سبق" علاجاً مختاراً للأرق الأولي المديد. يُدرَّب معالجو السلوك المعرفي بطريقة خاصة على تبديل السلوك والأفكار حول النوم، مع التركيز الخاص على تعلم سلوك توافر النوم وتلقائية الأفكار السلبية وقت النوم. غالباً ما يكون توفر مثل هذه العلاجات محدوداً ولا يرحب بعض المرضى بها أو قد لا يتمكنوا من الاندماج مع تلك العلاجات.

قد تقوم المعالجة الدوائية بما يلي:

- تفرج الأرق القصير المدة عندما لا يمكن تحسين الأسباب المؤثرة.
- تقي من الترقى إلى مشكلة مديدة بتوطيد عادة النوم.
- تقطع الدائرة المعية للقلق حول النوم نفسه.

أدوية الأرق DRUGS FOR INSOMNIA

تفعل معظم الأدوية المستعملة في الأرق كناهضات ago-nists (راجع مستقبلية الغابا GABA) في مستقبلية GABA_A - بنزوديازيبين وتمتلك تأثيرات أخرى عدا فعلها المهدئ المباشر التي تتضمن ارتخاء العضلات، واختلال الذاكرة والرنج، الذي قد يسبب احتلال إنجاز المهارات مثل قيادة السيارة driving. إن هذه الأدوية ذات بدء الفعل ومدة الفعل الواضحين تحدد فترة الليل الذي سيكون أكثر فعالية في الأرق وأقل عرضة للتأثيرات غير المرغوبة خلال اليوم. ربما تصيب الأدوية التي تمتلك مدة فعل أطول الإنجاز الحركي النفسي، والذاكرة والتركيز، ولها أيضاً تأثيرات مزيلة للقلق ومرحية للعضلات.

البنزوديازيبينات Benzodiazepines

يعدُّ الرصف العام البنزوديازيبينات ملائماً هنا، مع أد

استطباباتها تمتد بوضوح إلى خارج نطاق استعمالها كمومات. إن جميع البنزوديازيبينات والأدوية الشبيهة بالبنزوديازيبين الحديثة مأمونة وفعالة في الأرق، إذا اختير المركب بالتوقيت الصحيح لبدء الفعل والإطراح. يجب الحذر، مع ذلك، عند وصفها للمصابين باضطرابات مرضية متزامنة مع اضطرابات تنفس ذات علاقة بالنوم مثل متلازمة انقطاع النفس الانسدادي النومي (انظر أدناه) الذي يتفاقم بالبنزوديازيبينات. تظهر التقارير الموضوعية للنوم بأن البنزوديازيبينات تقص زمن بدء النوم والاستيقاظ أثناء الليل؛ تعد التأثيرات الشخصية لتحسن النوم أكبر عادة من التبدلات الموضوعية objective، قد يكون ذلك بسبب التأثيرات المربلة للقلق (تكون الالتفاتية منخفضة ما بين التأثير المربل للقلق والتأثير المهدئ). تعتمد التبدلات الأخرى في هندسة النوم بدرجة ما على مدة الفعل، إذ تمتلك المركبات القصيرة الفعل جداً التأثير الأقل. كثيراً ما يتناقص النوم الخفيف جداً (مرحلة 1) وتزداد المرحلة 2 من النوم. تكبت الجرعات العالية من الأدوية المديدة المفعول الموجة البطيئة للنوم slow wave sleep جزئياً.

تسبب أحياناً المركبات الناهضة (المهدئة sedative) بالاستعمال الحالي تأثيرات متناقضة *paradoxical effects* مثل الاستثارة، والعدوانية وأفعالاً معادية للمجتمع. يمكن التخلص من هذه التأثيرات بتبديل الجرعة زيادة أو نقصاناً (كما في الكلوربرومازين في الحالة الوحيدة الحادة).

المحركات الدوائية Pharmacokinetics. تعد البنزوديازيبينات فعالة بعد إعطائها فمواً ولكنها تدخل إلى الدوران بسرعات مختلفة جداً وتعكس سرعة بدء تأثيرها، بعد البرازولام مثلاً alprazolam سريعاً، والأوكسازيبام بطيئاً (الجدول 819) يقوم الكبد باستقلاب هذه الأدوية إلى مستقبلات عاطلة، ولكن قد تنتج بعض المركبات مستقبلات فعالة ذات عمر نصفي طويل يطيل فعل الدواء كثيراً، فالكلورديازيبوكسيد chlordiazepoxide، وكلورازيبات clorazepate والديازيبام جميعها مثلاً تشكل الديازيبام منزوع الميثيل desmethyldiazepam (عمره النصفى 80 ساعة).

الاستعمالات Uses. تستعمل البنزوديازيبينات في الأرق، والقلق، وحالات سحب الكحول، وتشنج العضلات الناجم عن عدة أسباب والتي تشمل الكزاز والتشنج المخي والصرع (كلونازيبام، راجع الفصل 20)، والتخدير والتهدئة من أجل التنظير الداخلي وتقوم نظم القلب cardioversion. يحدد اختيار الدواء كمنوم ومزيل للقلق من خلال خواصه الخرائكية الدوائية (راجع الجدول 8.19).

الجرعات Doses تعطى الجرعات الفموية كمزيلات للقلق مع استطبائها (انظر أعلاه) ويظهر (الجدول 8.19) الجرعات الفموية للمنومات، المستحضرات القابلة للحقن injectable preparations.

• مستحضرات وريدية، مثل الديازيبام 10 - 20 ميلي غرام، يعطى 5 ميلي غرام في وريد كبير (الحفرة أمام المرفق) للتخفيف من الخثار: قد تكرر الجرعة مرة كل 10 دقائق في الحالة الصرعية أو كل 4 ساعات، يعدّ الميدازولام

midazolam بديلاً قصير الفعل في القلق الحاد الوخيم أو الهياج ويستعمل من أجل التنظير الداخلي مثلاً. تعابر الجرعة حسب الاستجابة مثل تدلي الأحفان، والكلام، والاستجابة للأوامر.

• يمتص الديازيبام بالحقن العضلي بطريقة غريبة وقد يكون أبطأ في فعله من الجرعة الفموية، ويمتص اللورازيبام والميدازولام بطريقة أسرع.

التحمل Tolerance لا يبدو أن تحمل التأثيرات المزيلة للقلق هو مشكلة بحد ذاته. وهذا الوضع ليس واضحاً في اضطرابات النوم؛ أظهرت الدراسات على جودة النوم الشخصاني subjective sleep quality وجود تحمل للنجاعة ولكن تشير حوالي نصف الدراسات الموضوعية objective (لمخطط كهربية الدماغ EEG) إلى تناقص هذه التأثيرات بعد 4 - 8 أسبوع، مما يدل على تطور التحمل. يُقال أن ضرورة تصعيد الجرعة نادرة في اضطرابات النوم.

الجدول 8.19: خصائص الأدوية المستعملة في الأرق.

تعمل على نحو انتقائي على تعزيز الغابا GABA	بدء سريع	العمر النصفي (ساعات)	الجرعة المعادة (فموية) ميلي غرام	تأثيرات غائبة	الأمونية
Safety	صريح	(ساعات)	(فموية) ميلي غرام	خُمار Hangover	Safety
روبيكون Zopiclone	✓	3.5 - 6	7.5	نعم؟	✓
زولبيديم Zolpidem	✓	1.5 - 3	10	لا	✓
زاليبون Zaleplon	✓	1 - 2	10	لا	✓
تيمازيبام Temazepam	✓	5 - 12	20	نعم؟	✓
لورازيبام Lorazepam	✓	5 - 13	1	نعم؟	✓
لورميتازيبام Lormetazepam	✓	8 - 10	1	نعم؟	✓
نيرتازيبام Nirtazepam	✓	20 - 48	5 - 10	نعم	✓
لورازيبام Lorazepam	✓	10 - 20	0.5 - 1	نعم	✓
ديازيبام Diazepam	✓	20 - 60	5 - 10	نعم	✓
أوكسازيبام Oxazepam	✓	5 - 20	15 -	نعم	✓
ألبرازولام Alprazolam	✓	9 - 20	5 - 0	نعم	✓
كلونازيبام Clonazepam	✓	18 - 50	0.5 - 1	نعم	✓
هيدرات الكلورال بيباس الكلورال Chloral hydrate Chloral betaine	x	8 - 12	0.7 - 1	نعم؟	x
كلوميثيا زال Clomethia zale	x	4 - 8	192	نعم	x
باربيوروت Barbiturates	x	+		نعم	x
بروميثازين promethazine	x	7 - 14	25	نعم؟	✓/x

* يمكن أن تؤخذ خلال الليل، قبل أكثر من 3 ساعات لقيادة المركبة

البلازمية. قد يسبب التحلي abandonment عن الجرعة الأحرة مضايقة خاصة. قد تُساعد السحب في الحالات الصعبة بالاستعمال المتزامن مع مضاد الإكتئاب.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. إضافة لما سبق، يمكن أن تصيب البنزوديازيبينات الذاكرة والتوازن. قد ينشأ الخطر عند قيادة السيارات أو العمل على الماكينات بسبب التناوة واعتلال الوظيفة الحركية النفسية بالإضافة إلى النوم (حذر المريض). تحدث التناوة amnesia للأحداث بعد إعطاء الدواء بجرعات وريدية عالية من أجل التنظير الداخلي، والجراحة السنية (مع البنج الموضعي) وتقوم نظم القلب، وقد تكون التناوة في مثل هذه الحالات هبة من الله⁵.

قد تعاني النساء (واحدة من كل 200) من تحيلات جنسية sexual fantasies تشمل الاعتداء الجنسي بعد استعمال جرعات كبيرة من البنزوديازيبين في بعض الجراحات السنية، مما سبب مساءلة قانونية للعاملين الصحيين المذكور. ولقد وجدت المحكمة صعوبة بالغة في تقرير من تصدق. ولم تقع مثل هذه التهم charges من قبل الرجل ضد المرأة.

قد تحدث أحياناً تأثيرات سلوكية تناقضية (راجع ما سبق) واضطرابات إدراكية. قد يحدث الصداع، والدوام giddiness، وانزعاج السسل الهضمي، والأطماح الجلدية ونقص الشيق libido. تعدّ التفاعلات العكوسة خارج الهرمية بالعلومازينيل flumazenil نادرة.

البنزوديازيبينات أثناء الحمل Benzodiazepines in pregnancy. لم يعرف بالأكيد أن هذه الأدوية مأمونة، وبالحقيقة فإن الديازيبام يعدّ ماسخاً عند الفئران. لذا يجب اجتناب الأدوية في الحمل المبكر بقدر الإمكان. يجب ذكر أن المأمونية في الحمل ليست فقط مسألة اجتناب الوصفات بعد

الاعتماد Dependence. أظهرت البحوث على كل من الحيوان والإنسان بأن المستقبلات الدماغية تبدل من خصائص استجابتها للمعالجة المزمنة بالبنزوديازيبينات، ولذا سوف تأخذ زمناً للعودة إلى مستويات ما قبل الدواء بعد إيقاف الدواء. تختلف ملامح السحب والاعتماد. ثمة نوع شائع من الاعتماد السيكلوجي مبني على حقيقة أن المعالجة تعمل على إنقاص قلق المرضى واضطراب نومهم ولذا فهم لا يرغبون بإيقاف المعالجة. قد يكون هناك نكس إذا أوقفوا الدواء، حيث تعود الأعراض الأصلية، وتوجد أعراض ارتدادية rebound، ولاسيما بعد إيقاف المنومات، حيث تسمي لاضطراب النوم ليلية أو ليلتين، مع اختفاء بدء النوم الأطول وازدياد الاستيقاظ أثناء النوم الذي يكون شائعاً. توجد في اضطرابات القلق بضعة أيام من ازدياد القلق والعصبية edginess التي تترأ بعدها، على نحو محتمل عدد 10 - 20% من المرضى. يندُر وجود متلازمة الامتناع withdrawal syndrome الأطول التي تتميز بظهور أعراض لم يعانَ منها سابقاً مثل الهياج، والصداع، والدوخة، والهيوجية، والتعب، وتبدد الشخصية، وفرط الحساسية للضوضاء والمنبهات الإبصارية. تتضمن الأعراض الفيزيائية الغثيان، والقيء، والمصع العضلي، والتعرق، والضعف، والألم العضلي أو التفضان والرنج. قد يسبب السحب المفاجئ للجرعات العالية المطولة التخليب، والمهذيان، والذهان والاختلاجات. تحسن هذه المتلازمة باستئناف الدواء ولكن تترأ في حلال أسابيع، وتدرم عند عدد قليل من المرضى، وقد خضع هؤلاء المرضى لكثير من الأبحاث مع التركيز الرئيسي على عواملهم الشخصية والمعرفية.

السحب Withdrawal يجب أن تسحب البنزوديازيبينات تدريجياً بعد 3 أسابيع على الأقل من الاستعمال، ولكن يجب أن يكون السحب بطيئاً جداً عند المرضى مديدي الاستعمال، مثلاً، حوالي 0.125 (8/1) من الجرعة كل أسبوعين، على أن ينتهي خلال 6 - 12 أسبوع. يجب أن يكون السحب بطيئاً إذا حدثت أعراض ملحوظة وقد يعيد استبدالها بدواء ذي عمر نصف طويل (ديازيبام) لتصغير التمزجات السريعة في التراكيز

⁵ على الرغم من أن رجلاً لطيفاً سراً يُعتقد بأنه كان مستلقياً عندما أُحضر أن تطوره الداعلي قد أُفتر. قام بالاعتداء على طبيبه وهذا بالنظر الناسي. كان مرتبكاً جداً فيما بعد، واعتذر على نحو متكرر (Lurie Y et al 1990 Lancet 336: 576). اشترى مريض آخر بعد العمل الجراحي السبي قطعة عاح مسببة ثم أداها زوجته لاحقاً بالتأثير.

حدوث الحمل ولكن النساء قد يصبحن حوامل في خلال العلاجات المديدة. تعبر البنزوديازيبينات المشيمة ويمكن أن تسبب اضطراب نظم قلبي جنيني ونقص توتر عضلي وصعوبة في الرضاعة، وانخفاض الحرارة وخفضاً تنفسياً عند الوليد.

التأثيرات Interactions. جميعها تؤيد تأثيرات الكحول والمحسسات العصبية الأخرى، وربما تفاقم جميعها صعوبات التنفس الذي يكون مسبقاً مشكوك فيه مثل انقطاع النفس الانسدادي النومي.

الجرعة المفرطة Overdose. تعد البنزوديازيبينات مأمونة بوضوح في الجرعة المفرطة الحادة وتُحرض الجرعة العلاجية $10 \times$ النوم حيث يستطيع بسهولة إيقاظ الشخص منه، وقد قيل أنه لا توجد حالة مسجلة معول عليها حول وفاة من أخذ البنزوديازيبين وحده من قبل شخص ذي صحة فيزيائية جيدة (ولامياً التنفس)، وهذا يشير بوضوح إلى سلامتها safety (مسبب علاجي عالي)؛ حتى كان هذا البيان حقيقياً بدرجة مطلقة، فإن الموت يجب أن يكون نادراً جداً. ولكن حدثت الوفيات من توليفات combinations مع الكحول (توليفة شائعة عند الأشخاص الذين يقومون بالانتحار) وفي مضاعفات فقد الوعي المطولة. يعاكس الفلومازينيل Flumazenil تأثيرات البنزوديازيبين ويفيد في التشخيص والمعالجة (انظر أدناه).

تيمازيپام Temazepam هو أحد أنواع البنزوديازيبين وكان حتى فترة قريبة المنوم الأكثر شعبية، على شكل كبسولة مملوءة بسائل هلامي لين soft gel liquid-filled capsule وكانت سهلة الخلق، وقد جرت معاقرة abused كثيراً مما أدى لسحب المستحضر. يصنف التيمازيبام الآن كدواء مُضبط controlled drug، ويتوفر كأقراص مع زمن امتصاص ومدة فعل أطول بكثير مما يجعل تأثير الخمار hangover أكثر احتمالاً. وبالتالي لم يعد يوصف كثيراً.

مناهض البنزوديازيبين: الفلومازينيل Benzodia-zepine antagonist: Flumazenil هو مناهض تنافسي

لمستقبلات البنزوديازيبين وقد يمتلك بعض الأفعال الناهضة، أي، ناهض الجزلي. تتضمن استعمالاته السريرية معاكسة التهذبة بالبنزوديازيبين بعد التطهير الداخلي وفي طب الأسنان والعناية المكثفة. يصبح المريض المهذأ بشدة يقطاً في 5 دقائق. عمره النصفى 1 ساعة أقصر من عمر معظم البنزوديازيبينات (راجع الجدول 8.19)، لذا قد يُحتاج لإعطائه الوريدي المتكرر. وتحتاج فترة الإفاقة للإشراف خشية عودة التهذبة؛ إذا استعمل في الجراحة النهارية day surgery لا بد من إخبار المرضى بعدم قيادة السيارة إلى المنزل. تعطى الجرعة 200 ميكروغراماً بالحقن الوريدي على مدى 15 ثانية وتبغ بحوالي 100 ميكروغرام على مدى 60 ثانية عند الضرورة، لتصل إلى الجرعة العظمى وهي 300 - 600 ميكروغرام. يفيد الفلومازينيل في تشخيص التسمم الذاتي وفي معالجته أيضاً، حيث يعطى 100 - 400 ميكروغرام بتسريب وريدي مستمر ويضبط حتى اليقظة.

تتضمن التأثيرات الضائرة للفلومازينيل القلق والوب عند المصابين بالصرع المعالجين بالبنزوديازيبين وتؤثر متلازمة الامتناع عند الأشخاص المعتمدين. ونادراً ما يتحرص القىء.

بوسبيرون Buspiron (راجع ما سبق).

المُؤنومات غير البنزوديازيبينية التي تفعل على مستقبلات

البنزوديازيبين

Nonbenzodiazepine hypnotics that act at the GABA_A-benzodiazepine receptor

رغم أن هذه المؤنومات ليست ذات قرابة بنيوية مع البنزوديازيبينات إلا أنها تؤثر على مُعقد مُستقبل كبير الجزيئات ولكن في مقرات مختلفة عن مقرات البنزوديازيبينات؛ يمكن أن تُحصر تأثيراتها بالفلومازينيل، المناهض للمستقبل. تعد الأدوية التالية الموصوفة فعالة كلها في الأرق، وتعمل قليلاً لإحداث التحمل والأرق الارتدادي وأعراض السحب واحتمال المعاقرة ولكن ثمة معطيات قليلة عن تأثيراتها في الدراسات طويلة الأمد.

الزوبيكلون Zopiclone له بنية سيكلوبيروولونية cyclo-pyrrolone ويمتلك بدء تأثير سريع (حوالي الساعة) ويدوم 6 - 8 ساعات، مما يجعله دواءً فعالاً في المعالجة البدئية والنصائية

النصفي 8 ساعات). يعدُّ الكلورال خطراً في الفشل الكبدي والكُلوي ويفاقم القرحة الهضمية. لا يتوقع التأثير مع الإيثانول إذ يُستقلب كل منهما بإنزيم نازعة هيدروجين الكحول. يبدو كذلك أن الإيثانول يُحرض تشكُّل ثلاثي كلوروإيثانول الذي يصل إلى تراكيز بلازمية أعلى إذا أُعطي بالتزامن مع الكحول ويزيد التهذؤ. إن التريكلو فوس (Triclofos Tricloral) والبيتاين كلورال (Welldorm) مركبان متقاربان.

الكلوميثازول Clomethizole ذو علاقة بنيوية مع فيتامين B1 (الثيامين thiamine) وهو منومٌ، مهدئٌ ومضاد للاختلاج. هو بالمقارنة حال من الحُمارة hangover؛ قد يسبب التهيج الأنفي والعُطاس. يحدث اعتماداً ويجب استعماله لمدة وجيزة دائماً. يُخضع عند إعطائه العموي للاستقلاب الكبدي بالمرور الأولي first-pass metabolism (الذي يكون معيماً عند المسنين والمصابين بضرر كبدي كحولي فيكون لدى هؤلاء تراكيز بلازمية ذروية أعلى)، ويعادل عمره النصفي 4 ساعات (مع تفاوت عند المسنين أكبر مما هو عند الفتيان)، يمكن إعطاؤه أيضاً حقناً داخل الوريد.

الباربيتورات Barbiturates تمتلك مسبباً علاجياً منخفضاً، فقد تعرض مثلاً جرعة معرطة صغيرة نسبياً الحياة للخطر، وتسبب الاعتماد أيضاً وهي من الأدوية الشعبية التي كان يتم معاقبتها. بعد استعمال الأدوية المتوسطة المفعول (أميلوباربيتال amylobarbitol، البوتوباربيتال butobarbitol، والسيكوباربيتال secobarbitol) محدوداً الآن للأرق الوخيم المعد عند المرضى الذين يأخذون مسكناً الباربيتورات (يجب اجتنابها عند المسنين). يستعمل الفينوباربيتال phenobarbitol المديد المفعول في الصرع (راجع فصل 20)، ويسعمل البيوبنسال thiopental في التخدير (راجع الفصل 18). قد تمتلك الجرعة المفرطة التالية للتسمم الذاتي بالباربيتورات المنومة ملامح وخيمة تتضمن نقص ضغط الدم (الذي قد يؤدي إلى الفشل الكلوي)، وانخفاض الحرارة، والحمود التنفسي والغيبوبة. قد تكفي الإجراءات الداعمة بالسوائل الوريدية لإعادة الضغط الوريدي المركزي وتناج القلب بالنتيجة، إذا فشل ذلك، يستعمل دواء ذو تأثير على

للأرق. قد يسبب عند سحبه مشكلات أقل من النيزوديازيبينات. تطول مدة فعله عند المسنين وفي قصور الكبد. يعاني حوالي 40% من المرضى من مذاق قلوي معدني metallic aftertaste. يجب الحرص بالمداداة المصاحبة التي تصيب السيل الاستقلابي (راجع الجدول 2.19). تعادل جرعته 3.75 7.5 ميلي غرام فمياً.

الزولبيديم Zolpidem يمتلك بنية تشبه إيميدازوبيريدين imidazopyridine وبدء فعل سريع (30 - 60 دقيقة) ومدة فعل قصيرة، يمتلك المرضى فوق عمر 80 عاماً تصفية أبطأ لهذا الدواء.

زاليلون Zaleplon هو بيرازولوبيريدين pyrazolo-pyrimidine، يمتلك بدء فعل سريع ومدة فعل قصيرة. أظهرت الدراسات على الانحاز الحركي النفسي عند المتطوعين volunteers بأنه لا يمتلك تأثير على المهارات الحركية النفسية، بما فيها مهارات السياقة عندما أُخذ قبل 5 ساعات من الاختبار. يعني ذلك أنه يمكن أخذه خلال الليل (حتى عند المرضى الذين يحاولون الدخول في النوم لزم من طويل أو يستيقظون خلال الليل ولا يستطيعوا العودة للنوم) دون تأثير حُماري hangover.

أدوية أخرى تفعل على مُستقبلة البنزوديازيبين

OTHER DRUGS THAT ACT ON THE GABA_A BENZODIA-ZEPINE RECEPTOR

تعزز هيدرات الكلورال والكلوميثيازول والباربيتورات أيضاً وظيفة الغابا GABA ولكن تمتلك جرعاتها العالية قدرة إضافية مباشرة على فتح قناة الكلوريد الغشائية (راجع الشكل 4.19)؛ قد يؤدي هذا إلى حمود تنفسي مميت محتمل ويشرح نسبها العلاجي المنخفض. لهذا الأدوية أيضاً نزعة للمعاورة abuse وسوء الاستعمال misuse وتعدُّ خطأً ثانياً للمعالجات second-line treatments.

هيدرات الكلورال Chloral hydrate يمتلك بدء تأثير سريع (30 - 60 دقيقة) ومدة فعل 6 - 8 ساعات. وهو طليعة دوائية، يستقلب بسرعة بإنزيم نازعة هيدروجين الكحول إلى ثلاثي كلوروإيثانول trichloroethanol المنوم الفعّال (عمره

التقلص العصلي القلبي (راجع الفصل 22). يُحسن حجم البول الجهد (مثلاً 200 مللي لتر/ساعة) إطراح الدواء تعجل قلوية البول نوع الفينوباريتال (حمضي، $pK_a = 7.2$) كما تعمل الجرعات المكررة من الفحم النباتي المنشط activated charcoal. قد يُحتاج إلى الإرواء الدموي haemoperfusion أو الديال dialysis في حالات خاصة وحيدة ومعقدة.

أدوية أخرى تُستعمل في الأرق

Other drugs used in insomnia

مُضادات الهيستامين Antihistamines. تحتوي معظم علاجات النوم المسجلة الملكية proprietary (المتاحة دون وصفة) على مُضادات الهيستامين. يمتلك البروميثازين (فرزغان) Promethiazine مدة بدء بطيئة (1-2 ساعة) ومدة فعل طويلة (عمره النصفى 12 ساعة). وينقص بدء النوم والاستيقاظ خلال النوم بعد جرعة مفردة ولكن لا توجد دراسات تبين تحمل فعله. يستعمل أحياناً عند الأطفال كنوم. لا توجد دراسات ذات شواهد تظهر تحسن النوم بعد مُضادات الهيستامين الأخرى. يستعمل التريميثازين trimeprazine (أليميمازين alimemazine) للتهدة القصيرة الأمد عند الأطفال. تمتلك معظم مُضادات الهيستامين المهدئة فعلاً طويلاً نسبياً وقد تسبب تهدة هاربة.

مُضادات الاكتئاب Antidepressants. عند المريض المكتئب غالباً ما يترافق تحسن المزاج مع تحسن النوم الشخصاني subjective sleep لذلك فإن اختيار مضاد الاكتئاب يجب أن لا يكتنف عادة تأثيرات إضافية من أجل النوم. وعلى الرغم من هذا، من المرجح أن يستمر بعض المرضى بالمداوة القصيرة الأجل، إذا كان هناك تحسن قصير الأمد، حيث يعطى في هذه الحالة الميرتازابين mirtazapine أو اليفازودون nefazodone كمضاد فعال للاكتئاب مع تأثيرات تشجع على النوم.

قد تكون الأدوية المضادة للاكتئاب، ولاسيما التي تملك تأثيرات إحصار $5HT_2$ ، فعالة في الأرق المديد. (راجع الجدول 6.19).

مُضادات الذهان Antipsychotics استعملت لتعزيز النوم

في الأرق المقاوم. الذي يحدث كجزء من اضطراب ذهاسي، الذي قد ينتج من توليفات مناهضة لمستقبل $5HT_2$ ومستقبل ألفا- 1 (α_1) الأدرينية ومستقبل H_1 الهيستامينية بالإضافة إلى تأثيراتها الرئيسية كمناهضة للدوبامين. يؤدي فعلها المديد إلى تهدة هاربة واضطرابات حركية خارج هرمية قد تنجم عن حصار مستقبل الدوبامين (راجع مُضادات الذهان). استعملت مع ذلك مُضادات الذهان الحديثة مثل كويتيابين quetiapine أحياناً في الأرق المديد intractable insomnia.

ميلاتونين Melatonin، الهرمون المنتج من الغدة الصوبرية pineal gland خلال الظلام، جرى استقصاؤه من أجل الأرق وتبين أنه غير فعال. نُبّهت الطبيعة المؤثرة impressive للنظم الهاري في إفراز الميلاتونين إلى الاهتمام باستعمالاته العلاجية ليعيد وضع النظم اليوماوي circadian rhythm للوقاية من "تلكو التفاتة jet-lag" في رحلات الانتظار الطويل ومن أجل العمى blind أو الرؤية الجزئية عند الأشخاص الذين لا يستطيعون استعمال ضوء النهار ليتأزر مع نظمهم الطبيعي. ثمة خلاف حول الجرعة والتوقيت العلاجي ولا تتوفر المستحضرات الصيدلانية عموماً في معظم البلدان.

المسحضرات العشبية Herbal preparations أظهرت التحارب السريرية المعشاة بعض التأثيرات للفاليريان valerian في الأرق الخفيف أو المعتدل و hops والخزامى lavender ومركبات عشبية أخرى واعدة في الدراسات الارتياحية pilot studies النسي تابع في الوقت الحاضر على نحو كامل.

خلاصة المعالجة الدوائية للأرق

Summary of pharmacotherapy for insomnia

- قد تكون المعالجة الدوائية فعالة لفترة قصيرة (2 - 4 أسابيع).
- قد يحتاج بعض المرضى لمداوة مديدة.
- المعالجة المتقطعة، مثلاً تؤخذ فقط في الليالي التي تحدث فيها الأعراض، وهي المفضلة، وغالباً ما تكون ممكنة بالمركبات الحديثة القصيرة الفعل.
- لا يعد الانقطاع عن الأدوية المنومة مشكلة في العادة إذا كان المريض على علم بما يتوقع. سيكون هناك فترة قصيرة

(عادة 1 - 2 ليلة) من الأرق الارتدادي عند إيقاف الأدوية
النومة الذي يمكن أن يُحسن بالسحب المرحلي.

فرط النوم HYPERSOMNIA

اضطرابات التنفس ذات العلاقة بالنوم Sleep-related breathing disorders تسبب نعاساً فحارياً مفرطاً، فلما يعالج بالأدوية. لا يمكن إلغاء النعاس sleepiness الناجم عن التمزق الليلي لمتلازمة انقطاع النفس الانسدادي النومي على نحو تام بالمعالجة المعيارية بالضغط الإيجابي المستمر للمسلك الهوائي طوال الليل، واستعمال الأدوية التي تعزز اليقظة مثل مودافينيل modafinil، الذي يجري تقييمه عند هؤلاء المرضى.

التغفيق (داء النوم الانتباضي) Narcolepsy يعد التغفيق اضطراباً عصبياً ويتميز بعباس مفرط فحاري (EDS) يترافق عادة بالجمدة cataplexy (نوب من الضعف والتيقظ الانفعالي). تترافق هذه الأعراض غالباً بكبح تبارز السهاد Intrusion into wake fullness كأحد عناصر النوم ذي الحركات العينية السريعة (REM)، كحالة عابرة تسبق النوم.

تعدُ المنبهات فعالة في معالجة العباس المفرط النهاري EDS الناجم عن التغفيق. تتضمن العوامل الملائمة الديقسامفيتامين dexamfetamine والميثيل فيدات methylphenidate والمودافينيل modafinil.

الأمفيتامين Amphetamine يطلق النواقل العصبية المخزنة على نحو رئيسي وهي الدوبامين والنورأدرينالين في الدماغ. يسبب هذا استثارة سلوكية مع ازدياد اليقظة وارتفاع المزاج وازدياد النشاط الفيزيائي.

الديكسامفيتامين Dexamfetamine هو مُصاوغ ميم dextrorotatory isomer للأمفيتامين، وهو أكثر فعالية بمرتين عند الإنسان من المصاوغ الميسر وهو الأمفيتامين الرئيسي الموصوف. يمتص بسرعة وتختلف مدة فعله بين الأفراد. يكتشف معظم المصابين بالتغفيق أن الجرعة المثالية هي مرتين يومياً للمحافظة على اليقظة خلال اليوم.

يكتشف حوالي 40% من المرضى المصابين بالتغفيق، أنه لا بد من زيادة الجرعة، وهذا يشير للحمل، وعلى الرغم من

عدم حدوث الاعتماد الفيزيائي، فثمة جهود نفسي وفيزيائي لدى سحب الدواء.

تتضمن التأثيرات غير المرغوبة العصبية والتلملل والأرق وكبت الشهية، وفقد الوزن وازدياد ضغط الدم وسرعة القلب. تعدُ معاقرة abused الأمفيتامين شائعة بسبب تأثيراته المنبهة ولكن يندر ذلك في التغفيق.

الميثيل فيدات Methylphenidate يطلق الدوبامين المحتزن، ولكن ينجم معظم فعله عن تثبيط النواقل العصبية المركزية. تتشابه تأثيراته وتأثيراته الضائرة كثيراً مع الأمفيتامينات. يمتلك الميثيل فيدات توافراً مجموعياً مخفصاً وبدء فعل بطيء، مما يجعله أقل إمكانية للمعاقرة. تعد مدة تأثيره قصيرة (3 - 4 ساعات) لذا يحتاج المصابون بالتغفيق لخطّة من أجل توقيت أقرصهم لتلائم نشاطهم اليومي. وتستعمل أيضاً في اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط (انظر أدناه).

مودافينيل Modafinil هو عامل يعزز اليقظة وأما آلية فعله الطبية البيولوجية النوعية فهي غامضة. يزداد تراكيز الدوبامين الدماغي بعد الإعطاء المزمّن عند الحيوانات لكنه لا يمتلك تأثيراً منبهاً علنياً شبيهاً بالأمفيتامينات. يبدو أنه يمتلك بدء فعل بطيء ويدوم فعله حوالي 8 - 12 ساعة، ويكون احتمال معاقرة مخفصاً جداً. يستعمل المودافينيل في التغفيق وأنواع أخرى من فرط النوم وقد دُرّس عند الأشخاص الطبيعيين الذين يحتاجون للبقاء متيقظين لفترات طويلة ويعملون على نحو جيد.

يحتاج المرضى في التغفيق عادة لمنه من أجل فرط النوم ويحتاجون TCA أو SSRI من أجل الجمدة، لذا يجب الانتباه بعناية لهذه التواليف. يجب عدم إعطاء الديقسامفيتامين والميثيل فيدات مع مثبطات MAO. ثمة تأثر ما بين الميثيل ميندات وTCA (فرط ضغط الدم) وSSRI المضادة للاكتئاب. يبدو أن المودافينيل والميثيل فيدات وديكسامفيتامين قد تشارك مع بعضها دون نتائج ضائرة (يستعمل المودافينيل بانتظام أحياناً ويضاف الديقسامفيتامين بأسلوب متقطع عندما تكون ذروة اليقظة حرجية بوجه خاص). يُعمل المودافينيل من

استقلاب موانع الحمل المصوية فينقص من مجاعتها.

الجمدة Cataplexy تعالج الجمدة بأسلوب فعال بأدوية إحصار قبط 5HT مثل الكلوميبرامين *clomipramine* أو الفلوكسيتين *fluoxetine* أو بعض الأدوية المضادة للاكتئاب الأخرى مثل الريبوكسيتين *reboxetine*.

خَطَلُ النَّوْمِ PARASOMNIAS

الكوابيس Nightmares تنشأ أثناء النوم ذي الحركات العينية السريعة (REM) وتذكر من قبل المريض على أنها أحلام بنوية ومغطاة، غالباً تكون مزعجة بشدة. يستيقظ المريض تماماً ويتذكر الحلم. قد تكون طرق المعالجة السيكلوجية ملائمة مثل برنامج التدريب على الحلم، وابتكار نمايات مختصة. قد تتعرض في عدد قليل من الحالات حوادث ضائرة مثل الدخة بالكوابيس الراجعة، فقد يكون من الملائم اعتماد المعالجة الدوائية بمضادات الاكتئاب ذات التأثير الكابت الملحوظ على النوم ذي الحركات العينية السريعة مثل الفينيلزين *phenelzine* الذي يثبط MAO. تعد الكوابيس ولاسيما من النوع الضائقي distressing مثلحاً من ملامح اضطراب الكرب التالي للرضح. أشارت دراسة إلى المنفعة من العوامل الفارماكولوجية المختلفة ولكن لم يظهر أي دواء منها التفوق. يفضل العديد استعمال مُحَصَر 5HT مثل الترازودون *trazodone* أو النيفازودون *nefazodon*.

الذعر الليلي والمشي التومي Night terrors and sleep walking ينشأ الذعر الليلي والمشي التومي من موجة النوم الطيئة ويتعايشان غالباً معها. ثمة قصة مرضية من الطفولة عادة، وغالباً من تاريخ عائلي. يشيع أن تتوافق السّورات exacerbations مع فترات من الكرب وسوف يزيد الكحول منها. يجس المريض في الذعر الليلي، أو يقفز من نومه العميق (غالباً في الليل المبكر) مع بكاء عالٍ وبلو فرعاً ويتحرك بعنف، وأحياناً يؤذي نفسه والآخرين، يبلو أنه نائم وغير متواصل وغالباً ما يعود للنوم دون أن يدرك ما حدث. يعتقد أن هذا الرعب يتدفق من القلق عبر المراكز الدماغية العميقة النسي تكون عادة مضطربة بآليات قشرية. تحدث هذه

الاضطرابات عند 30% من الأطفال الطبيعيين ولكنها تصبح مزعجة وغالباً خطيرة عند البالغين. يمكن معالجتها بنجاح بالبنزوديارينات مثل كلونازيبام أو SSRI مثل الباروكسيتين. قد تميز نوب الهلع الليلي عن الذعر الليلي بأن المريض يكون مستيقظاً تماماً قبل وصول أعراض الهلع إلى ذروتها.

اضطراب السلوك ذي الحركات العينية السريعة REM behaviour disorder وصف في البدء في عام 1988، ويتضمن نقص الشلل *paralysis* خلال نوم الريم REM الذي تحدث فيه الأحلام، وغالباً ما يكون شديداً وقد يصيب المريض نفسه أو الآخرين. قد يحدث بأسلوب حاد كنتيجة للامتناع عن الدواء أو الكحول، ولكن مظهره المزمن قد يكون مجهول السبب أو قد يترافق مع اضطراب عصبي (حوالي 50% منها) يعد أشيع عند المرضى المسنين. لقد وُصفت المعالجة الناجحة بالكلونازيبام *clonazepam* أو *clonidine* حيث ينقص نوم الريم REM دون أن تريد من ليقة.

اضطرابات النوم الأخرى

OTHER SLEEP DISORDERS

متلازمة تلمل الساقين Restless legs (RLS) syndrome هو اضطراب يحدث عادة قبل بدء النوم ويتميز بأحاسيس مرفوضة، يُسبب غالباً إلحاحاً لا يقاوم في حركة الساقين. يوصف هذا الإحساس بالتنميل *crawling*، والتوجع *aching*، والحز *tingling*، ويفرج ذلك جزئياً أو كلياً بحركة الساق، ويعود بعد توقف الحركة. يمتلك معظم المرضى إذا لم يكن جميع المصابين بهذه الشكوى اضطراباً دورياً في حركات الطرف (PLMD). الذي قد يحدث على نحو مستقل عن RLS متلازمة تلمل الساقين. تتضمن حركات الطرف الدورية حركات غطية عالية في الساقين عادة. وتحدث على نحو متكرر (غودجياً كل 20 - 40 ثانية) خلال الليل. قد توظف المريض الذي يشتكي من المعاس النهاري وأحياناً من الأرق، وغالباً ما يوقظ القرين النائم، الذي يرفض عادة. تعد RLS و PLMD من اضطرابات الحركة وقد تستجيب لمستحضرات ليفودوبا *levodopa* بينما لا ترال ناهضات الدوبامين مثل

في فسفرة phosphorylation بروتينات تاو Tau داخل الخلية، مسبباً شذوذات في التجمع النسيجي microtubule assembly والانحماش في هيكل الخلية. تصاب الخلايا الهرمية القشرية وما تحت القشرية بوجه خاص.

يعادل انتشار الخرف في البلدان الغربية أقل من 1% في الفئة العمرية 60 - 64 عاماً، ويتضاعف مع كل خمس سنوات ليشكل حوالي 16% في الفئة العمرية 80 - 84 عاماً. إن الأثر الانفعالي للعرف على الأقرباء ومقدمي الرعاية والتكلفة على المجتمع من حيث الدعم الاجتماعي وتسهيلات الرعاية يكون كبيراً جداً. لذلك يكون الدافع مُدحاً للأسلوب الفعال من المعالجة.

تشير البنية إلى تناقص الانتقال الكولينيسي المفعول في داء ألزهايمر. تفعل جميع العوامل التي تنفع لهذه الحالة على تعزيز نشاط الأسيتيل كولين من خلال تثبيط الأسيتيل كولينستيراز الذي يستقلب أو يعطل الأسيتيل كولين المنطلق مشبكياً. ولذا يبقى الأسيتيل كولين قابلاً للاستعمال لمدة أطول. تصنف الأدوية الفردية بحسب نمط التثبيط، الإنزيمي التي تسببه. صُنّف الدونيزيل Donepezil كعامل عكوس يرتبط مع إنزيمات الكولينستيراز ويدوم للدقائق فقط، بينما يعدّ الريفاستميين rivastigmine مشطاً لاعكوساً كاذباً يدوم لعدة ساعات. يترافق الغلاتامين galantamine مع تثبيط عكوس وتعزيز لفعل الأسيتيل كولين على المستقبلات النيكوتينية⁸. تبين التجارب السريرية بأن هذه العوامل تنتج زيادة أولية في المقدرة المعرفية للمريض. قد تترابط بمنافع شاملة، تتضمن تحسن المظاهر غير المعرفية مثل الاكتئاب. ولكن الأدوية لا تدل العملية المستبعدة، يتوازى التقدم المستمر في المرض مع تناقص إنتاج الأسيتيل كولين والمخطاط في المعرفة.

تتضمن التأثيرات الباقية للأدوية ما يلي:

- تحسنت الحالة مديئاً وأحياناً تحسنت الوظيفة المعرفية.
- تأخير سرعة الانحطاط الإجمالي (مع تصعيد مستويات الدعم المطلوب).

⁸ فئة مُهبطات لاعكوسة، ولكن بدون دهشة، ليس لها مكان في المداواة (عار الأعصاب السارين sarin nerve gas على سبيل المثال).

روبينيرول ropinirole والمعالجات الأخرى مثل الغابابنتين gabapentin قيد الاستقصاء.

اضطرابات جدولة النوم Sleep scheduling disorders.

غالباً ما تلتبس اضطرابات الطم اليوماوي مع الأرق ويمكن أن يتجلبان معاً عند المريض نفسه. يحدث النوم في الزمن الخاطئ في اضطرابات جدولة النوم مثلاً في زمن لا يتناسب مع العمل، أو الالتزامات العائلية أو الاجتماعية. قد يكون الطراز النموذجي هو الصعوبة في ابتداء النوم لعدة ليالي ويكون ناجماً عن الكرب، حالما يستمر الشخص بالنوم الحيد إلى الصباح فإنه يعوض النوم المفقود. بعد ذلك يكون زمن النوم الأخير نموذجاً لبداية النوم متأخراً وتصبح فترة النوم أكثر تأخيراً حتى يصبح يوم الشخص في النهار بدلاً من الليل. يعد البرنامج السلوكي مع استراتيجيات التعرض للضوء ملائماً مع المعالجة الدوائية كمساعد، مثل الميلاتونين لتساعد في العودة إلى جدول النوم - يقظة.

أدوية داء ألزهايمز⁶ (الخرف)

Drugs for Alzheimer's disease (dementia)

وصف الخرف كمتلازمة ناتجة عن مرض دماغي، ذات طبيعة مزمنة أو مترقية حيث يوجد اضطراب متعدد في الوظائف القشرية العليا، تتضمن الذاكرة، والتفكير، والتوجه، والإدراك، والفهم، والحساب، والقدرة على التعلم، واللغة والمحكمة دون تقييد الوعي⁷. إن التدهور في التحكم الانفعالي والسلوك الاجتماعي أو الدافع قد يترافق مع الاعتلال المعرفي cognitive impairment أو يسبقه. يعد داء ألزهايمر والداء الوعائي (العديد الاحتشاءات) أشيع نماذج الخرف، إذ يؤلف حوالي 80% من أنواع الخرف. يترافق داء ألزهايمر بترسب الشوائبي - بيتا Beta-amyloid في النسيج الدماغي وشذوذ

⁶ ألبوس ألزهايمر (1964-1915) طبيب نفسي ألماني درس أدوية الصباين بالخرف والشحوخة وربط موجداته الهيستولوجية مع الملامح السريرية

⁷ ICD-10 النظام التشخيصي.

• تأخير بدء الحرف الوخيم.

الجرعات الفموية Doses p.o. are

دونيبزيل donepezil 5 - 10 ميلي غرام ليلاً، تزداد حتى 10 ميلي ليلاً بعد شهر واحد.
غالانتامين galantamine 4 ميلي غرام مرتين يومياً تزداد حتى 8 - 12 ميلي غرام مرتين باليوم بفترات كل 4 أسابيع.
ريفاستغمين rivastigmine 1.5 ميلي غرام مرتين باليوم تزداد حتى 3 - 6 ميلي غرام مرتين باليوم بفترات كل أسبوعين.

التأثيرات الضائرة Adverse effects الحتمية تتضمن الأعراض كولينية المفعول مع الغثيان، والإسهال، والمغص البطشي الشائع. قد يوحد نطء قلبي وإحساس حيبي أذبي أو أذبي بطني. يحدث أيضاً السلس البولي، والغشي، والاختلاجات والاضطرابات النفسية، يظهر أن زيادة الجرعة السريعة تجعل الأعراض أوضح، يعدّ التسهم الكبدى نادراً ويرتبط مع الدوبيزيل.

عالباً ما يرافق التدهور الوظيفي في حَرَف داء ألزهايمر باضطراب سلوكي حاد ويطور محلاً من الأعراض الذهانية. تكون المعالجة بالأدوية اللاعلاجية هي المفضلة عندئذ لأنها تُحرض تأثيرات ضائرة أقل من مُضادات الذهان الكلاسيكية.

المواد الأخرى Other substances التي قُيِّمت في داء ألزهايمر تتضمن مُضاد التأكسد وهو فيتامين E، ومثبط أكسيداز أحادي الأمين غمط B، السيبيجلين selegiline (راجع الفصل 20). وخلاصة نبات الجيكوبيلوبا ginkgo biloba، الذي يعتقد أن له نشاطاً مضاداً للتأكسد ونشاطاً كوليني المفعول. قد تمتلك الإستروجينات والعوامل المضادة للالتهاب اللاستيرويدية أيضاً تأثيرات مُحصنة.

أدوية اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط

Drugs in attention deficit/hyperactivity disorder

يتميز اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط (ADHD) بعدم الانتباه، والانفعالية وفرط النشاط الذي يتجلى قبل عمر سبع سنوات، ويسبب اختلالاً غير الحالات كمقابل لحسنه فقط في المدرسة أو ضمن المنزل. تستعمل بعض الأنظمة

إن وحامة القائص الإدراكية Cognitive deficits عند المرضى الذين يعانون أو يشبه بإصابتهم بالحرف يمكن أن تحدد كمياً بوساطة جدول من 30 نقطة بسيطة، بفحص الحالة النفسية الأدنى (MMSE) لفولشتاين mini mental-state examination folstein. يشير الحُرز score من 21 - 25 إلى داء ألزهايمر الخفيف، و10 - 20 إلى المعتدل وأقل من 12 إلى الوخيم. يستعمل أيضاً MMSE لرصد الترقى.

بالنظر إلى البنية المحدودة للمنفعة الإجمالية مع علاقتها مع التكلفة، فإن استعمال هذه الأدوية يعد موضوعاً للمناقشة ولكنها تتبع وضع الممارسة.

يوصي المعهد الوطني في المملكة المتحدة "UK" للامتياز السريري بتوفير كل من الغالانتامين galantamine أو الدونيبزيل donepezil، أو الريفاستغمين rivastigmine كعلاج مُساعد عند المرضى ممن تجاوزوا 12 نقطة حسب حُرز MMSE، بحسب الحالات التالية:

• يجب أن يشخص داء ألزهايمر ويُقيّم في عيادة تخصصية، يجب أن تقيم هذه العيادة أيضاً الوظيفة المعرفية، الشاملة والسلوكية، ونشاطات المعيشة اليومية وإمكانية المطاوعة مع المعالجة.

• يجب الشروع بالمعالجة من قبل اختصاصيين ولكن يستمر بها من قبل الممارس العام تحت بروتوكول رعاية مشتركة.
• يجب أن يلتصق مقدمو الرعاية carers النظر في الحالة قبل المعالجة وأثناءها.

• يجب أن يقيم المريض كل 2 - 4 أشهر بعد توطيد الجرعة الصائنة، يجب الاستمرار بالمعالجة الدوائية فقط إذا تحسن حُرز MMSE أو لم يتدهور وأظهر المريض تحسناً في التقييم السلوكي والوظيفي.

• يجب أن يقيم المريض كل 6 أشهر ويجب الاستمرار بالمعالجة الدوائية على نحو طبيعي فقط إذا بقي حُرز MMSE فوق 12 نقطة وإذا اعتبرت المعالجة ذات تأثير نافع على الحالة الوظيفية الشاملة والسلوكية.

الأدوية والمهام الحاذقة

Drugs and skilled tasks

قد تؤثر الأدوية على إنجاز المهام الحاذقة وقيادة السيارات، وينبغي مراعاة مقتضيات هذه القضية الهامة.

تؤثر العديد من الأدوية على الإبحار، ليس فقط الأدوية النفسانية التأثير⁹ (ومن بينها مضادات الاكتئاب المهدئة، والبنزوديازيبينات، والمنومات ومضادات الدُهان وكلها من أوضح الأمثلة) بل أيضاً مضادات الهيستامين ومضادات المسكرين والمسكنات التي تتضمن بعض مضادات الانتهاب اللاستيرويدية (مثل الإندوميثاسين indomethacin)، ومضادات الصرع ومضادات السكري (نقص سكر الدم) وبعض مخفضات ضغط الدم. أما الكحول والحشيش cannabis فقد نوقشنا في الفصل 10.

تقع على عاتق واصفي الدواء prescribers مسؤولية رئيسية هنا لتحذير المرضى ولابد للذين يحتاجون لقيادة السيارة في عملهم أن يختاروا أدوية تكون مسؤوليتها قليلة بإحداث الخلل. يجب على المرضى الذين يتوجب عليهم السَّوق عند استعمال الدواء المعروف باختطاره (مثل البنزوديازيبين) أن يُحذَرُوا في أزمدة ذروة الضعف. إن المريض الذي أصيب بحادث والذي لم يحذر من خطر الدواء، سواء شفهيًا أم بلصاقة الترسيم labelling، قد يتجح بمقاضاة الطبيب في المحكمة. ولابد أيضاً من نُصح المريض من التأثير المضاف للكحول مع الأدوية الموصوفة¹⁰.

⁹ وجدت علاقة ما بين الجرعة - الاستجابة لاستعمال البنزوديازيبين وحوادث حركة البق البري، Barbone F et al: 1998: Lancet 352: 1330-1336.

¹⁰ تطالب البلدان الاسكندنافية Nordic الشمالية بأن تكون الأدوية المسؤولة عن اعتلال القدرة على قيادة السيارات أو العمل على الماكينات موسومة labeled بمثلت أحمر مع خلفية بيضاء. يعطي المعطط scheme مصادات الاكتئاب والبنزوديازيبينات والمنومات وأدوية داء الحركة الأرجية والنسبات الدماغية، والعوامل المضادة للصرع وعافصت ضغط الدم. توجد في المملكة المتحدة لصاقات توسيم معيارية standard labels يحددها الصنادلة في الممارسة مثلاً: تحذير warning: قد يسبب النعاس drowsiness. إذا أصبت لا تقم بالقيادة أو بتشغل ماكينة، احتب شرب الكحول. أقم معرضون توازن مدروس بمجر ما بين القصور غير نرامح، والطويل غير المناسب (راجع كتيب الوصفات البريطانية الوطني BNF).

التشخيصية تعريفاً أضيق كالأضطراب المفرط للحركة hyperkinetic disorder بدلاً من ADHD تبين أن الاضطراب المفرط الحركة يصيب 1 - 2% من الأطفال بعمر المدرسة في المملكة المتحدة ويصيب ADHD حوالي 5% منهم.

الميثيل فينيدات Methylphenidate (انظر أعلاه) يعدّ فعّالاً عند الأطفال المصابين باضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط ADHD والاضطراب المفرط الحركة، إذ ينقص من الأعراض الرئيسية الثلاثة. يجب الابتداء به فقط من قبل اختصاصي في هذه الحالات ويجب أن يشكل جزءاً من معالجة شاملة Comprehensive لبرنامج سيكولوجي مع تدابير تثقيفية واجتماعية. وحالما تصبح الأعراض ثابتة تتبع المعالجة بأسلوب الفواصل الدورية periodic breaks (العُطل الدوائية drug holidays) إذ يُوصى بها لتسمح بتحديد التحسن المتوقع في الوظيفة.

تتضمن التأثيرات غير المرغوبة القلق، والقلق، وفقد الشهية وصعوبة النوم، التي عادة ما تختفي. يُنقص الميثيل فينيدات من كسب الوزن المتوقع ويرتبط مع التخلف القليل في النمو. يجب أن تتضمن مراقبة المعالجة الطول والوزن وضغط الدم أيضاً، والعدّ الدموي (قلة الصفيحات وقلة الكريات البيض).

ينبغي احتتاب الميثيل فينيدات عند الأطفال المصابين بمتلازمة توريت Tourette's وعند وجود قصة مرضية عائلية الاضطراب. يُعد مرض الدرقية أيضاً مضاد للاستطباب

الديكسامفيتامين Dexamfetamine هو بديل يمتلك نجاعة

شبيهة في اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط ADHD. تتشابه تأثيراته غير المرغوبة وموانع الاستعمال مع الميثيل فينيدات بدرجة كبيرة. يعد الديكسامفيتامين دواءً مفضلاً عند الأطفال المصابين بالصرع، يمتلك فرصة كبيرة للمعاقرة.

قد يمتلك الكلوريدين Clonidine ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والعوامل المضادة للدُهان (مثل الريزيبيندون وسكولوبريد) دوراً في ADHD عندما يكون الميثيل فينيدات والديكسامفيتامين مانعاً للاستعمال عندما يحصل في إنجاز النجاعة.

الجدول 9.19: خلاصة استجابات الأدوية المعساة التأثير.					
مجموعات دوائية أخرى	الأدوية المتوفرة والتويلة	القلق الأخرى	السروديازيبات	مضاد الذهان	اليثيوم ومشتقات المراج
					1*
				*	1*
					*
			*	*	*
	4*		*	3*	2*
			*		*
	5*				5*
				7*	6*
					8*
				*	
			*	*	
10*	9*	*			
	*	*			11*
					12*
13*					
14*				14*	

مفتاح: *: استجابة مميزة؛ عندما تظهر الأرقام في الجدول، انظر للملاحظات أدناه:

الملاحظات:

1. قد تُستعمل زيادة من الليثيوم في الاكتئاب. يعطى الليثيوم بتوليفة مع TCAs و SSRI أو مضاد اكتئاب حديث، عندما يشت أن الأعراض مقاومة بالتجارب الكافية لاثين أو أكثر من مُصادات الاكتئاب.
2. كان يعتقد سابقاً أن مُصادات الاكتئاب أقل فعالية في اضطراب القلق المتعمم من اضطراب الملح، توجي البيئة الآن متفعة SSRI ايباروكستين و SNRI الفينلافاكسين.
3. قد تستعمل مُصادات المهدأ القصيرة الأجل في تدبير القلق الحاد، ولكن عندما يمثل الحيارات الدوائية الأخرى فقط (نتيجة التأثير الصائر).
4. قد يستعمل «بوسبيرون» buspirone في اضطراب القلق المتعمم كبديل عن السروديازيبين.
5. تعد SSRIs و MAOLs فعالة في رهاب المجتمع. قد تساعد أيضاً مُحصرات مستقبلات بيتا الأدرينية، ولاسيماً في قلق الإنجاز، ورُعاش المعركة والأعراض الأخرى لمرط النشاط التلقائي.
6. إن مُصادات الاكتئاب السيروتونية المفعول التي تشمل كلوميبرامين الثلاثي الحلقات و SSRI فعالة في معالجة الاضطراب الوسواسي القهري.
7. قد يجرب الأرداداد مُصادات المهدأ الكلاسيكية أو اللائخوذجية عند مقاومة اضطراب الوسواس القهري بالمصادة للاكتئاب.
8. تعد TCAs (خاصة الإيمبرامين والأيميتريبتاين) و SSRIs فعالة في اضطراب الكرب التالي لمرص.
9. كان الكلوميثيازول clomethiazole بديلاً عن السروديازيبين من أجل الامتناع عن الكحول ولكنه نادر الاستعمال الآن نتيجة إخماده لمرط للتصنص واحتمال معاقته.
10. بوقشت أدوية الاعتماد الكحولي والامتناع عن الكحول في الفصل 10.
11. عندما يشتكي مريض من الأرق وهو مصاب بالاكتئاب أيضاً، فحجب أن يعطى مضاد اكتئاب مهدئ مثل التراودون أو سفارودون أو الميرتازيبين. لا تزود SSRIs بتهدئة مباشرة عند مثل هؤلاء المرضى ولكن قد تحسن جودة النوم لمدة طويلة وتحسن المراج.
12. يرخص العلوكستين في المملكة المتحدة لمعالجة الأتهام العصائبي bulimia nervosa.
13. تزود مشتقات الكوليستينوار بنحسن عابر في الوظيفة الإدراكية والشاملة في الحرف الخفيف والمعتدل من داء ألزهايمر. فهي توخر بدء العنة الوخيمة ولكنها لا تستطيع في النهاية أن توقف مساق course المرض أو تبيله.
14. بعد منبهات الجهاز العصبي المركزي مثل فييدات والديكسامفيتامين من أدوية الاحترار في اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط. تتضمن خيارات الخط العلاجي الثاني الكلوبدين والعوامل المصادة للمهدأ مثل الهالوبيريدول و ديسوليديد.

GUIDE TO FUTURE READING

- Anderson I M, Nutt D J et al 2000 Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology* 14: 3-20
- Ballenger J C et al 1998 Consensus statement on panic disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry* 59: 47-54
- Ballenger J C et al 1998 Consensus statement on social anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry* 59: 54-60
- Ballenger J C et al 2000 Consensus statement on posttraumatic stress disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry* 61: 60-66
- Ballenger J C et al 2001 Consensus statement on generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 62: 53-58
- Davies S J C et al 1999 Association of panic disorder and panic attacks with hypertension. *American Journal of Medicine* 107: 310-316
- Ferrier I N 2001 Developments in mood stabilisers. *British Medical Bulletin* 57: 179-192
- Fink M 2001 Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *Journal of Affective Disorders* 63: 1-15
- Glassman A H, Bigger J T 2001 Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, Torsade de pointes, and sudden death. *American Journal of Psychiatry* 158: 1774-1782
- Kent J M 2000 SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 355: 911-918
- Kryger M H et al (eds) 2000 *Principles And Practice Of Sleep Medicine*, Third Edition. Philadelphia: W B Saunders
- Kuperberg G R, Murray K 1996 Advances in the treatment of schizophrenia. *British Journal of Clinical Practice* 50: 315-323
- Mayeux R, Sano M 1999 Treatment of Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 341: 1670-1679
- Nelson J C 1997. Treatment of refractory depression. *Depression and Anxiety* 5: 165-174
- Nutt D J, Malizia A L 2001. New insights into the role of the GABA-A benzodiazepine receptor. *British Journal of Psychiatry* 179: 390-396
- Paykel E S 2001 Continuation and maintenance therapy in depression. *British Medical Bulletin* 57: 145-159

تعد قيادة السيارة مهمة معقدة متعددة الوظائف تتضمن ما

يبي¹¹:

- البحث والتعرف الإبصاري.
 - التيقظ.
 - معالجة المعلومات تحت مطالب متفاوتة.
 - اتخاذ القرار والاحتياط.
 - التحكم الحسي الحركي.
- لا يُعوّل على أسلوب المريض كمرشد في استعادة المهارات، وبعد السائقون أكثر عرضة للحوادث دون الشعور الشخصاني بالتهدة أو الانزعاج: وحقيقة أنهم يشعرون شعوراً طيباً (OK) لا ينسي بأنهم بحير.
- تعد معايير السلامة safety عند طاقم الطائرة أكثر صرامة من سائقي السيارات.
- إن استئناف قيادة السيارة أو الأنشطة الحاذقة الأخرى بعد التحذير تعد حالة خاصة ومتغيرة إلى أقصى حد. يبدو أنه من المناسب عدم السوق لمدة 24 ساعة على الأقل عند استعمال المهدئات (بـزوديازيبين وريدي، دواء أفيوني المفعول، أو مضاد للذهان أو أي منبج عام).
- إن التأكيد على المظاهر الحركية النفسية والفيزيائية (الحوادث) يجب أن لا يصرف الانتباه عن احتمال أن يعاني الأشخاص الذين يعيشون بالفكر والتخيل (السياسيون والصحفيون) من حمز معرفي بسبب وصف طائش.

الخلاصة

يلخص (الجدول 9.19) استطببات المجموعات الرئيسية للأدوية النفسية التأثير. تترابط غالباً العّلل النفسية، مع حالات مَرَضِيّة مشاركة قد تتطلب المعالجة كما في الفصام الذي يترافق مع الاكتئاب.

¹¹ In: Willett R E et al (eds) 1983 *Drugs, driving and traffic safety* WHO, Geneva

- Shiloh R, Nutt D J, Weizman A 1999 *Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy*. London: Martin Dunitz
- Whooley M A, Simon G E 2000 Managing depression in medical outpatients. *New England Journal of Medicine* 343: 1942–1950
- Wilson S J et al 1997 Adult night terrors and paroxetine. *Lancet* 350: 185
- Yehuda R 2002 Post-traumatic stress disorder. *New England Journal of Medicine* 346: 108–114
- Zametkin A J, Ernst M 1999 Problems in the management of attention deficit hyperactivity disorder. *New England Journal of Medicine* 340: 40–45
- Preskorn S H 1998 Debate resolved: there are differential effects of serotonin selective reuptake inhibitors on cytochrome P450 enzymes. *Journal of Psychopharmacology* 12: Supp B S89–S97
- Roth T et al 2001 Consensus for the pharmacological management of insomnia in the new millennium. *International Journal of Clinical Practice* 55: 42–52
- Sack R L et al 1997 Sleep-promoting effects of melatonin: at what dose, in whom, under what conditions and by what mechanisms? *Sleep* 20: 908–915
- Schultz S K, Andreasen N C 1999 Schizophrenia. *Lancet* 353: 1425–1430

الصرع، الباركنسونية والحالات المرتبطة بها

Epilepsy, Parkinsonism and allied conditions

أو تصيب كل العصبونات القشرية على نحو متواتر (نوبة معممة أولية).

كان البروميد Bromide (1857) الدواء الأول الذي استعمل في معالجة الصرع، ولكنه متروك الآن. أدخل الفينوباربيتال Phenobarbital عام 1912 لضبط المرضى المقاومين على البروميد. كان النجاح التالي عام 1938 باكتشاف الفينيتوين phenytoin (هيدانتوين hydantoin) الذي يتعلّق بيويًا مع الريبوتورات. اكتشفت منذ ذلك الحين عدة أدوية أخرى، ولكن لا يزال الفينيتوين الدواء المختار لمعالجة الصرع الكبير. ثمة ازدياد مثير على مدى السنوات العشر السابقة في عدد الأدوية المضادة للاختلاج الجديدة (فيغاباترين vigabatrin، غابابنتين gabapentin، لاموتريجين lamotrigine، توبرامات topiramate، أو كسكرامازيبين، ليفيتيراسيتام)، ولكن لم يظهر أي منها ما هو أفضل بوضوح من مضادات الاختلاج المعيارية الرئيسية (فينيتوين، كربامازيبين، وفالبروات الصوديوم).

مُركَّب الفعل MODE OF ACTION

تثبط الأدوية المضادة للصرع (المضادة للاختلاج) التفريغ العصبوني أو انتشاره، وتقلل ذلك بواحد أو أكثر من الطرق الثلاثة الآتية:

1. إنقاص نفوذية الغشاء الخلوي تجاه الأيونات، ولاسيما قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولطاج التي تكون مسؤولة عن التيار الداخلي الذي يولّد جهد الفعل. تُحصَر

الملخص

- الأدوية المصادة للصرع: مبادئ التدابير العلاجية؛ سحب المعالجة؛ الحمل؛ التأثيرات الماسخة؛ الصرع عند الأطفال؛ الحالة الصرعية.
- الأدوية الفردية: كربامازيبين carbamazepine، فينتوين phenytoin، فالبروات valproate، لاموتريجين lamotrigine، فيغاباترين vigabatrin، غابابنتين gabapentin، كلونازيبام clonazepam، توبرامات topiramate، ليفيتيراسيتام levetiracetam.
- للباركنسونية أغراض المعالجة. المعالجة الدوائية، مشكلات المعالجة المتقدمة.
- اضطرابات حركية أخرى.
- الكزاز Tetanus.

الأدوية المضادة للصرع Antiepilepsy drugs

يصيب الصرع حوالي 5 - 10 بالألف من عامة السكان¹. وينجم عن زوال استقطاب مفاجئ ومفرد في بعض العصبونات الدماغية أو كلها. يمكن أن تبقى هذه الحالة موضّعة (نوبة بؤرية) أو قد تنتشر لتسبب نوبة معممة ثانوية،

¹ يمج بعض الأشخاص المصابين بالصرع إلى تورني Termini (في إيطاليا) حيث يشهدون الشعاع Intercession من القديس فلتيان لتفريج حالتهم، ثمة أكثر من قديس فلتيان ومن غير الواضح ما إذا كان هو القديس شفيع الأحياء.

وحيدة أو عدم الشروع بها مثاراً للجدل إذ إن ما يقارب 25% من المرضى قد لا يصابون بنوبة أخرى. يُحْتَدَّ البعص المعالجة على أساس أن الابتداء المبكر قد يحسن المآل ولكن المسألة لم تُحسم بعد.

1. يجب البدء بالعلاج بدواء واحد مأمون ومُجرب جيداً. يمكن ضبط معظم المرضى (70%) بدواء واحد (معالجة أحادية الدواء monotherapy).

2. يجب أن تكون المعالجة الدوائية المضادة للاختلاج ملائمة لنمط الاضطراب النوبي، ومع ذلك تمتلك بعض الأدوية فعلاً واسع الطيف ضد الأنماط المختلفة من النوبة، وبعد بعضها أكثر نوعية وحتى قد يقاوم أنماطاً نوبية معينة. يعد الكربامازيبين carbamazepine الخيار الأول من أجل الصرع البؤري والثانوي المعمم، ولكنه يقاوم النوب الرمعية العضلية والنوب الصرعية المصحوبة بغيبه. يمتلك فالبروات الصوديوم واللاموتريجين فعلاً واسع الطيف وفعالاً ضد الصرع المتعمم الأولي والثانوي.

3. يتحدد اختيار الدواء أيضاً بعمر المريض وجنسه. تعد هذه حقيقة، خاصة عند النساء اللواتي يفضلن اجتناب الأدوية المترافقة بالإمساخ teratogenesis أو التي تمتلك تأثيرات ضائرة في مظهرها مثل الزَّبَب "كثرة الشعر" بسبب الفنتوين.

4. إذا كانت محاولة ضبط الصرع عند المريض غير ناجحة باستعمال دواء مفرد single drug، فيجب أن تُسحب ويستعاض بخط دوائي ثانٍ second line drug، على الرغم من أن هذه قد تكون فعالة فقط عند حوالي 10% من المرضى. ثمة بيئة قليلة على أن ثلاثة أدوية أفضل من اثنين، ولا يعد دواءان أفضل بكثير من دواء واحد. إذ يعني الكثير من الأدوية الكثير من التأثيرات الضائرة.

5. الامتناع المفاجئ Abrupt withdrawal يجب عدم إيقاف المعالجة الفعالة بأسلوب مفاجئ من قبل الطبيب (الإهمال) أو من قبل المريض (إهمال، غلة داغلة intercurrent، جهل)، أو ربما تحدث الحالة الصرعية. ولكن إذا توجب السحب السريع للدواء بسبب حدوث السمية، يجب إعطاء جرعة

الخلايا التي تطلق على نحو متكرر وبتواتر عالٍ بدرجة نوعية، حيث تسمح بالتمييز ما بين النشاط الصرعي والنشاط الفيزيولوجي.

2. تعزيز نشاط حمض الغاما أمسوتيريك (GABA) الناقل المثبط الرئيسي في الدماغ، وتكون النتيجة ازدياد النفودية الغشائية لأيون الكلوريد، والذي ينقص من استثارية الخلية.

3. تثبيط الوافل العصبية الاستثارية مثل الغلوتامات Glutamate.

تصنيف الاضطرابات الصرعية

CLASSIFICATION OF EPILEPSIES

يظهر (الجدول 2.20) التصنيف المقبول عموماً، مع أدوية الاحتيار للاضطرابات النوبية المتنوعة.

مبادئ التدبير العلاجي

Principles of Management

- يجب الحرص على التدابير غير الدوائية بالإضافة إلى التدابير الدوائية، كما هو مبين فيما يلي:
- يجب معالجة أي عامل مسبب، مثل الورم الدماغى.
- تثقيف المريض حول المرض، ومدة المعالجة والحاجة للمطابعة.
- اجتناب العوامل المؤثرة مثل الكحول، والحرمان من النوم، والكرب الانفعالي.
- توقع التفاوت الطبيعي مثلاً قد تحدث الثوبات الخاصة أو الاستثنائية في الفترة المحيطة بالحيض عند النساء (الصرع الحيضي² Catamenial epilepsy).
- أعط الأدوية المضادة للصرع فقط إذا تتطلب نمط النوبة وتواترها ذلك، أي أكثر من نوبة واحدة كل 6 - 12 شهراً على سبيل المثال.

الدليل العام للمعالجة الدوائية المضادة للصرع

GENERAL GUIDE TO ANTIEPILEPSY DRUG THERAPY

لا يزال اتخاذ القرار بابتداء المعالجة الدوائية بعد نوبة

² باليوناني: Katamenios شهري.

كبيرة من دواء آخر مضاد للصرع في الحال.

6. أما في الحالات التي تكون مسؤولة عن حدوث النوب في زمن خاص مثل الحيض "الدورة الشهرية" فيجب أن تضبط الجرعة لتحصيل تأثير دوائي أعظمي في ذلك الزمن أو أن تحدد المعالجة الدوائية بذلك الزمن. مثلاً، قد يفيد الكلونازيام في الصرع الحيضي فقط إذا أعطي في زمن الدورة.

DRUG WITHDRAWAL سحب الدواء

يمكن أن يراعى سحب الدواء المضاد للصرع بعد فترة حوالي 2 - 3 سنوات على الأقل من انقطاع النوبات، بمعدّل مآل prognosis الاضطراب النوبسي بعدد من العوامل. إذ عرف بعضها بأنه ينفرج تلقائياً مثل: صرع الباحة الرولاندية الحميد والصرع الصغير، بينما لا ينفرج بعضها الآخر أبداً مثل: الصرع الرمعي العضلي اليقفي. لا يمكن التأكد من كثير من أنماط الصرع، ولا تتاح إلا قلة من المشعرات العامة. وفيما يلي بعض العوامل التي قد تكون هامة:

- نمط الاضطراب النوبسي - فالنوب الكبيرة تضبط بسهولة أكبر.
- وقت الهدأة - تحمل الهدأة المبكرة منظرأ أفضل.
- عدد الأدوية المطلوب لتحريض الانفراج - يعد الانفراج السريع على دواء مفرد مشعراً مفضلاً يدل على سحب ناجح للدواء.
- وجود آفة مستبعدة - عادة ما يكون الضبط صعباً.
- وجود تقيصة عصبية مرافقة أو صعوبة في التعلم - عادة ما يكون الضبط صعباً.

إذا لم يحدث بصورة عامة لدى مريض الصرع الكبير نقيصه عصبية أو آفة بنوييه، وبقي ذكاؤه طبيعياً، فتمه فرصه معقولة لحدوث التفريج الكامل، ولاسيما إذا حصل ذلك بسرعة باستعمال دواء مفرد. يرتبط قطع استعمال الدواء المضاد للصرع على نحو عام في صرع البالغين بحوالي 20% من حالات النكس أثناء السحب، وحوالي 20% أخرى خلال السنوات الخمسة التالية. وبعد هذه الفترة يكون النكس نادراً. عموماً يصحح بأن يُسحب الدواء المضاد للصرع خلال فترة 6

تقدير الجرعات والإعطاء Dosage and administration

يفصل بوجه عام إعطاء الأدوية كجرعة واحدة أو جرعتين يومياً لزيادة مطاوعة المريض وامثاله. لا يُحبّد العديد من المرضى أخذ الدواء إلى العمل أو المدرسة وأن يُشاهدوا وهم يأخذونها، ولكن لا بد من ذلك بالنسبة للأدوية القصيرة المفعول التي تؤخذ ثلاث مرات أو حتى أربع مرات في اليوم.

تتفاوت تدابير الجرعة الأولية بحسب الأدوية المختلفة. يبدأ بالأدوية بجرعة صغيرة بصورة عامة وتُزاد بفترات كل أسبوعين حتى الوصول للجرعة الفعالة الأدنى minimum effective dose. يُرصد المصابون بالنوب وتُزاد الجرعة فقط إذا استمر النوب. يجب أن تكفي الفترات الزمنية لزيادة الجرعات كثيراً لكي تسمح بتحديد التبدلات في تواتر النوبات الناتجة عن التبدلات في المعالجة الدوائية بدقة. إن هذه القضايا هامة للطبيب، خاصة طبيب الإسعاف، الذي لم يرَ أبداً مريضاً مصاباً بنوبة أو بسلسلة نوبات. لا بد حينها من مراعاة الأسباب سواء أكانت عدم المطاوعة (التي قد تكون ناجمة عن مرض داغل) أم كانت بسبب تدهور دوائي غير كافٍ أم زيادة في وحامة المرض.

رصد القرائن الدموية للأدوية المضادة للاختلاج

MONITORING BLOOD CONCENTRATIONS OF ANTICONVULSANTS

لم يعد كثير من مختبرات الكيمياء الحيوية يقبل بإجراء قياس روتيني للتركيز البلازمي لمعظم الأدوية المضادة للاختلاج، لأن هذه التراكيز البلازمية غير مستقرة بما يكفي لجعلها تصلح كدليل مفيد في تعيير الجرعة. باستثناء الفينيتوين،

أشهر. وإذا حدثت نوبة خلال ذلك الوقت يجب متابعة المعالجة الكاملة ثانية حتى يحصل المريض من النوبات لحوالي 2-3 سنوات.

تنظيمات قيادة السيارة والصرع

DRIVING REGULATIONS AND EPILEPSY

تسمح المملكة المتحدة للمرضى بقيادة السيارة (لكن لا تسمح لهم بقيادة شاحنة أو حافلة)، وذلك إذا لم يكونوا قد تعرضوا لنوبة قارية لمدة سنة (أو بعد 3 سنوات إذا تعرضوا للنوبات أثناء النوم باستمرار). وإن حدثت أي نوبة خلال سحب الدواء أو بعد سحبه يستدعي فقدان الترخيص بالقيادة لمدة سنة. ولما كان فقدان حق القيادة يدرك على أنه عجز اجتماعي هام فإن معظم المرضى يفضلون الاستمرار في تناول الدواء.

الحمل والصرع

PREGNANCY AND EPILEPSY

يمكن أن يؤثر الحمل على الاضطراب النوبي الذي يسوء في ثلث المدة تقريباً، ثم يتحسن في ثلث آخر، ويبقى دون تبدل في الوقت الباقي. والوضع المثالي هو استقصاء المصابات باضطراب نوبي ومعالجتهن جيداً قبل الحمل، من خلال الحصول على أفضل ضبط باستخدام أقل جرعة من أقل الأدوية اتصافاً بالتأثير الماسخ. تعد النوبات الكبيرة مؤذية لتطور الجنين بسبب احتمال حدوث نقص أوكسجين واضطراب استقلابي. أما النوبات الصغيرة فقد تكون غير مؤذية ولذا لا تحتاج لاستصاها. ينبغي أن تتصح المريضات بضرورة تناول إضافات supplements حمض الفوليك، إذ أن بعض الأدوية المضادة للصرع تؤثر على استقلاب حمض الفوليك، وعوز حمض الفوليك هو عامل اختطار في عيوب الأنبوب العصبي. تخفض الأدوية المضادة للصرع المحرصة للإزيمات الكبدية تركيز الفيتامين K عند الأم، والذي يمكن أن يفاقم أي نزف نال للوضع. لذا يجب إعطاء الأمهات الحوامل الفيتامين K فوراً خلال آخر أسبوعين من الحمل.

الحرائك الدوائية في الحمل

Pharmacokinetics in pregnancy

ينخفض التركيز البلازمي الإجمالي للدواء بصفة خاصة

قرب نهاية الحمل بسبب التخفيف الدموي haemodilution، لكن الجزء الممر (غير المرتبط) الهام علاجياً في البلازما يكون أقل تأثراً. عادةً ما تلاحظ حالة المريضة السريرية عن كثب وتزداد جرعة الدواء إذا حدثت النوبات على نحو أكثر من المتوقع. يميل استقلاب الدواء الكبدي إلى الزيادة أثناء الحمل. وتعود الحرائك الدوائية بعد الولادة إلى حالتها قبل الحمل خلال بضعة أيام.

الإرضاع من الثدي Breast feeding

عمر الأدوية المضادة للصرع في لبن الثدي، إذ يمر الفينوباريتال والبريميون والإيثوسكسيميد بكميات هامة، أما الفينيتوين وفالبروات الصوديوم فهي أقل مروراً. ثمة خطر من إصابة الطفل بالتهذبة أو بصعوبة الرضاعة، ومع وجود مراقبة لهذه التأثيرات فإن موازنة المنافع يفضل الإرضاع من الثدي مع تناول الأدوية المضادة للصرع.

التأثيرات المعاكسة Teratogenic effects

يتعرض أطفال الأمهات اللواتي يتناولن الأدوية المضادة للصرع لزيادة في نواتر التشوهات عند الولادة. بقدار 2-3 أضعاف تقريباً. في دراسة حالة ذات شواهد case-control study عند النساء الحوامل، كان تواتر حدوث التشوه حوالي 20.6% عند الأطفال الذين تناولت أمهاتهم دواءً واحداً مضاداً للاختلاج، وحوالي 28% عند تناول دوائين أو أكثر، مقارنة مع 8.5% في الشواهد المتقابلة³ matched controls. إن الرضع المولودين من أمهات لديهن سوابق صرع لكنهن لم يتناولن الأدوية المضادة للصرع لم يكن لديهم تواتر أعلى من الشواهد، مما يشير إلى أن التشوهات غالباً ما تنتج عن الأدوية المضادة للصرع نفسها (أكثر من كونها ناتجة عن عوامل مرتبطة بالألم أو بإصابتها الصرعية).

تألف الملامح النسي أصبح يطلق عليها إجمالاً الاعتلال المضغي embryopathy المسبب بمضادات الاختلاج ما يلي: التشوهات الرئيسية (غالباً قلبية)، وصغر الرأس micro-cephaly (الصعل)، وتخلف النمو ونقص تنسج الوجه

³ Holmes LB et al 2001 New England Journal of Medicine

والأصابع. وقد ازداد تواتر معظم التشوهات عند الرضع الذين تعرضوا للفيتونين وحده أو الفيوبريتال وحده. وكان الكاربامازين مرتبطاً بتشوهات رئيسية كصغر الرأس وتخلّف النمو لكن دون نقص تنسج للوجه والأصابع. ووجه عام لم تختلف هذه التشوهات الرئيسية عن تلك الحادثة بين الرضع لأُمّهات لم يساولن الأدوية المضادة للصرع مع وجود استثناءين هما: نقص تنسج ملحوظ للأظفار والمفاصل المتصلبة التي رُبِطت بموّة مع تناول الفيتونين مع الفينو باريتون أو بدونه أما السنسنة المشقوقة القطنية العجزية فكانت أشيع عند الرضع المعرضين للكربامازين وفاليروات الصوديوم.

يبدو حسب المعلومات الحالية أن الكاربامازين هو الدواء الأسلم للاستعمال أثناء الحمل. وتزداد المعلومات عن اللاموتريجين (المتج الأحدث)، لكنه لم يظهر ارتباطه القوي بالتشوهات.

عند الاستئصاح counselling بالعلاج أو عدمه، وبأي دواء سيكون، يجب مراعاة عوامل معينة كالوخامة ونمط الاضطراب النوبسي إذ إن ضبط النوبات يعد هاماً جداً.

الصرع وموانع الحمل الفموية

EPILEPSY AND ORAL CONTRACEPTIVES

تعرّض بعض الأدوية المضادة للصرع (الكربامازين، فيتونين، باريتورات، توبرامات، أو كسكر بازين) الإنزيمات المستقبلية للستيرويد ولذا يمكن أن تسبب فشل منع الحمل الهرموني. إذ تحتاج المريضات اللواتي يساولن هذه الأدوية إلى جرعة أعلى من الإستروجين (50 ميكروغرام/يوم على الأقل) إذا كنّ يرغبن بالاستمرار بتناول الحبة، على الرغم من أن هذا لا يضمن مع الحمل تماماً وكذلك الاختطار المرافق للحجس. إن اللاموتريجين وفاليروات الصوديوم ليسا من محصرات الإنزيم ولا يسبب استعمالهما تبديل جرعة موانع الحمل الفموية.

الصرع عند الأطفال EPILEPSY IN CHILDREN

تعالج النوبات عند الأطفال كما في البالغين، ولكن قد تختلف استجابة الأطفال ويصبحون متهيّجين، ومثال ذلك: استعمال فاليروات الصوديوم أو الفينو باريتون. بينما ما يزال

تداخل الأدوية المضادة للصرع مع التطور العقلي أو البدني عامضاً، فليس من الحكمة افتراض عدم حدوثه. إن المساق (الخطّة العلاجية) المعقول هو مكافحة الصرع بمعالجة أحادية الدواء وبالجرعات الدنيا مع مراعاة خاصّة للعوامل المؤثرة، ومحاولة سحب الدواء إذا اعتُقد أنه مأمون (انظر أعلاه).

عندما يكون الطفل مصاباً باختلاج حراري فإن اتحاد القرار باتباع وقاية مستمرة يعدّ هاماً للطفل، ويعتمد على تقييم عوامل الاختطار كالعمر وطبيعة النوبات ومدتها. لا يطوّر معظم الأطفال الذين يعانون من اختلاج حراري صرعاً. تبين أن إتباع معالجة دوائية مطوّلة مثل استعمال الفيتونين والفينو باريتون قد يتداخل مع التطور المعرفي، ويدوم هذا الأثر لأشهر بعد سحب الدواء. يمكن إمداد الوالدين بمحلول مصوغ بأسلوب خاص من الديازيبام للإعطاء المستقيمي (إذ إن الامتناس من التحميلة يكون بطيئاً جداً) وذلك للإعطاء السهل والسريع، ويجري نصّحهم بأسلوب تدبير الحمى مثل استعمال الباراسيتامول عند ظهور أول ملامح للحمى وباستخدام التسفيج الفاتر tepid sponging.

الحالة الصرعية STATUS EPILEPTICUS

هي حالة إسعافية طبية، ويعدّ حقن اللورازيبام بالوريد الآن الخيار الأول المفضل. والكلونازيبام هو بديل. استعمل الديازيبام (وريدياً) كدواء الخط الأول، لكنه قد يسبب نقص ضغط الدم وخموداً تنفسياً، ويؤثر المصاّد للصرع بعد مضي حوالي 20 دقيقة، ولذا فإن الفيتونين (وريدياً) يجب أن يعطى أيضاً في الوقت نفسه لكبت حدوث نوب أخرى (مع مراقبة مخطط كهربية القلب وضغط الدم، إذ قد تنتج اضطرابات نظم قلبية أو نقص ضغط تالي). ولذا يُعتقد بأن الفينو باريتون مأموناً أكثر. إن لم تكن مرافق الإنعاش متوفرة فوراً، يمكن إعطاء الديازيبام كمحلول مستقيمي. أما الميدازولام (أنفياً) فقد يكون مفضلاً في المؤسسات (مثل مستشفيات الأمراض النفسية) عن الإعطاء المستقيمي للديازيبام لأن مطاوعة المريض ومقدم الرعاية تكون أفضل. وغالباً ما يعطى الكوميشيازول في

⁴ الأنشطة المرتبطة مع التفكير والتعلم والذاكرة.

ربما من أهمها حصار قنوات أيونات الصوديوم المعتمدة على الفولتايج، التي تنقص استتارية الغشاء.

الحوائك الدوائية Pharmacokinetics. يستقلب الكربامازين بدرجة زائدة، وأحد المنتجات الرئيسية هو الإيبوكسيد epoxide (شكل فعال كيميائياً)، ويملك فعالية مضادة للاختلاج شبيهة بالدواء الأصل لكنه قد يسبب بعض تأثيراته الضائرة. ينخفض العمر النصفى للكربامازين من 35 ساعة إلى 20 ساعة خلال الأسابيع القليلة الأولى من المعالجة، وينتج ذلك عن استحداث الإنزيمات الكبدية التي تستقله كما تستقلب الأدوية الأخرى، التي تتضمن الكورتيكوستيرويدات (الكظرية أو مانعة الحمل) والثيوفيلين أو الوارفارين، يثبط السيميتيدين والفالبروات استقلابه. توجد تأثيرات معقدة مع الأدوية الأخرى المضادة للصرع، وهي التي تشكل سبباً للمعالجة الأحادية الدواء.

تؤخذ الأقراص المعيارية مرتين في اليوم، لكن عند استعمال جرعات أعلى فلا بد من اتباع نظام ثلاث مرات في اليوم أو الأربع. تتوفر المستحضرات المستقيمية والسائلة، لكن لا توجد مستحضرات تعطى وريدياً.

الاستعمالات Uses. يستعمل الكربامازين في معالجة النوبات المتعممة الثانوية والجزئية، والنوبات المتعممة الأولية، ولأن دواء آخر مضاداً للصرع، وهو الفيتون كان مفيداً في ألم العصب الثلاثي التوائم أحياناً فقد جُرب الكربامازين هذه الحالة، ولذا يعدّ الآن دواء الاختيار لها.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. تتضمن أعراضاً عصبية مركزية (تعييم الرؤية القابل للعكس، الشَّعْغ، الرَّجَح) وحمود التوصيل القلبي الأدينسي البطيئ. وتحدث كذلك أعراض هضمية وطفح جلدي واضطرابات دموية وخلل وظيفي كبدي وكلوي. ويحدث تلين العظام بتعزيز استقلاب فيتامين D (تحريض الإنزيم) خلال سوات، ويؤدي أيضاً إلى نقص الفولات. ويقلل التعزيز الإنزيمي نجاعة موانع الحمل المركبة أو البروجسترونية المفعول فقط. يسبب الكربامازين خلل الوظيفة المعرفية بدرجة أقل من الفيتون.

الحالة الصرعية لأنه أسهل إعطاءً ولكن ليس له أثر مطوّل مضاد للاختلاج ويسبب كذلك حموداً تنفسياً ونقص ضغط الدم. وتوجد التفاصيل عن التدبير العلاجي في (الجدول 1.20).

عندما تنتهي الحالة الإسعافية، لا بد من استقصاء سبب النوبة وإعادة بدء المعالجة السوية، وقد تكون سلفات المغنيزيوم أفضل من الفيتون في المعالجة المتبعة للاضطراب الوبسي في حالة الارتعاج eclampsia (راجع الفصل 23 أيضاً).⁵

قلما يستلزم البارالدهيد الآن. فله طعم ورائحة كريهين، ويفرع جزئياً عبر الرئتين دون تبدل (يستقلب 75% منه، عمره النصفى 5 ساعات)، وهو مهيج (ينبغي تجنب إعطائه في القرحة الهضمية) ويسبب نخراً عضلياً مؤلماً عند حقنه عضلياً. وهو يذيب المحاقن البلاستيكية.

الجدول 1.20: معالجة الحالة الصرعية status epilepticus عند البالغين	
الحالة المبكرة	لورازيبام Lorazepam 4 ميلي غرام وريدياً وبعاد مرة بعد 10 دقائق عند الحاجة، أو
early	كلونازيبام Clonazepam 1 ميلي غرام وريدياً على مدى 30 ثانية وبعاد عند الحاجة، أو
	ديازيبام Diazepam 10 - 20 ميلي غرام على مدى 2 - 4 دقائق وبعاد مرة بعد 30 دقيقة عند الحاجة.
الحالة الوطيدة	فينتوين Phenytoin 15 - 18 ميلي غرام/كغ وريدياً
established	معدل 50 ممي غرام/دقيقة، أو/وفينوباربيتون 20 - 100 ميلي غرام/دقيقة.
	Phenobarbitone 10 ميلي غرام/كغ وريدياً معدل
الحالة الحزوة	ثيوبنتال Thiopental أو بروبوفول Propofol أو
refractory	ميدازولام Midazolam مع عناية مكثفة داعمة.

فارماكولوجيا الأدوية الفردية

Pharmacology of individual drugs

الأدوية المستعملة في معالجة الصرع مدرجة في (الجدول 2.20).

الكربامازين CARBAMAZEPINE

يملك الكربامازين (تيفريتول) بحالاً من الأفعال التي

⁵ Eclampsia Trial Collaborative Group 1995 Lancet 345: 1455-1463

الجرعة المقنونة اليومية العادية		المواء		الاضطراب الثنائي
الطفل	البالغ			
النوبات المتعممة				
المتحممة الأولية المقوية الرمعية (الصرع الكبير grand mal)				
أدوية الاختيار				
15 - 40 ميلي غرام/كيلو غرام	1 - 2 غرام	Sodium valproate	فالبروات الصوديوم	
(a)	(a)	Lamotrigine	لاموتريجين	
الأدوية البديلة				
5.0 - 5.0 ميلي غرام	2 - 6 ميلي غرام	Clonazepam	كلونازيبام	
1 - 5 سنوات				
3 - 1 ميلي غرام				
5 - 12 سنة				
3 - 6 ميلي غرام				
5 - 9 ميلي غرام/كيلو غرام (2 - 16 سنة)	200 - 400 ميلي غرام	Topiramate	توبيرامات	
> 1 سنة	0.8 - 1.2 غرام	Carbamazepine (b)	كربامازيبين (b)	
100 - 200 ميلي غرام				
1 - 5 سنوات				
200 - 400 ميلي غرام				
5 - 10 سنوات				
400 - 600 ميلي غرام				
10 - 15 سنة				
0.5 - 1 غرام				
4 - 8 ميلي غرام/كيلو غرام	200 - 400 ميلي غرام	Phenytoin	فينيتوين	
الغيبية (الصرع الصغير petit mal)				
أدوية الاختيار				
< 6 سنوات 1 - 1.5 غرام	1 - 1.5 غرام	Ethosuximide	إيثوسكسيميد	
(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)	Sodium Valproate	فالبروات الصوديوم	
الأدوية البديلة				
(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)	Clonazepam	كلونازيبام	
(a)	(a)	Lamotrigine	لاموتريجين	
الغيبية اللاعقودية، تأثيرية عضلية myoclonic و myoclonic				
أدوية الاختيار				
(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)	Sodium valproate	فالبروات الصوديوم	
(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)	Clonazepam	كلونازيبام	
(a)	(a)	Lamotrigine (c)	لاموتريجين (c)	
(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)	Phenytoin	فينيتوين	
(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)	Ethosuximide	إيثوسكسيميد	
5 - 8 ميلي غرام/كيلو غرام	60 - 90 ميلي غرام	Phenobarbital	فينوباربيتال	
الرمعية العضلية myoclonic				
أدوية الاختيار				
(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)	Sodium valproate (d)	فالبروات الصوديوم (d)	
(كما في الأعلى)	(كما في الأعلى)	Clonazepam	كلونازيبام	
لأدوية البديلة				
	(a)	Lamotrigine	لاموتريجين	

- والجزئية، إذ يمكن استخدامه إما كمعالجة أحادية الدواء أو كمعالجة دافعة.

إن القائلين الضائمر المرمض الأشيع هو نقص صوديوم الدم، لكنه عادة ما يكون خفيفاً وعدم الأعراض وليس له أي أهمية سريرية. وتُستطب المراقبة المصلية الرومبتية لصوديوم البلازما فقط عندما يكون هناك اختطار خاص، مثل المرضى الذين يتناولون مدرات بولية أو عند المسنين.

(أو ثنائي فيميل هيدانتوين diphenylhydantoin، إيمانوتين، ديلانتين) يبدل التدفقات الأيونية ويبدل بدرجة رئيسية قوات الصوديوم الأيونية المعتمدة على الفولطاج والموجودة في الغشاء العصبوني؛ وُصِفَ هذا الفعل بأنه تثبيت الغشاء. ويثبط كذلك انتشار (بدلاً من بدء) التفريغات النوبة.

أوكسكربازين Oxcarbazepine. وهو يفعل كما في مضاعفة الكربامازين عبر إحصار قنوات الصوديوم الحساسة للفولتا. يستقلب كثيراً وبسرعة في الكبد، والعمر النصفى للدواء الأصل ساعتان لكنه بالنسبة لمستقلبه الرئيسي (والذي له نشاط علاجي أيضاً) حوالي 11 ساعة. يختلف عن الكربامازين في أنه لا يشكل الإيوكسيد مما يفسر انخفاض التأثيرات غير المرغوبة في الأوكسكربازين. الأوكسكربازين محصر انتقائي لسيستوكروم إيزوإنزيم الذي يستقلب مانعات الحمل الفموية، وإن 50 ميكروغرام من مستحضر الإستروجين ضرورية لمنع الحمل. وهو لا يحرّض الإنزيمات الكبدية بوجه عام.

يشبه الأوكسكربازين بفعاليته الكربامازين وفالبروات الصوديوم والفنتيون في معالجة النوبات المتعممة الثانوية

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics يقدم الفيتونين مثالاً جيداً عن تطبيق الحرائك الدوائية للحصول على وصف علاجي ناجح. ويجب مراعاة ما يلي:

• حرائك التشبع (الرتبة صفر zero-order).

• تحريض الإنزيم الكبدي وتثبيط الإنزيم.

• الفرص الواسعة لحدوث تأثيرات غير مرغوبة هامة سريرياً.

حرائك التشبع Saturation kinetics. تجري هدر كسلة hydroxylated الفيتونين بوضوح في الكبد، وتصبح هذه العملية مشبعة عند الجرعات اللازمة لإحداث الأثر العلاجي. ولذا فإن الجرعات المنخفضة من الفيتونين تُعرض حرائك الرتبة الأولى، ولكن تتطور حرائك التشبع أو حرائك الرتبة صفر عندما يقترب التركيز من مجال التركيز البلازمي العلاجي (10 - 20 ميلي غرام/لتر)، ويعني ذلك أن زيادة الجرعة لحجم ثابت ينتج عنها ارتفاع غير متناسب *disproportional* في التركيز البلازمي للحالة الثابتة *steady state*.

يمكن أن يُقدر العمر النصفى المفرد ذو المغزى السريري عندما يُنضج الدواء لحرائك الرتبة الأولى فقط ففي الجرعات المنخفضة التي تعطي تراكيز بلازمية تحت علاجية يكون العمر النصفى للفيتونين حوالي 6 - 24 ساعة. أما عند تناول جرعات تعطي تراكيز بلازمية علاجية، حيث يصبح الاستقلاب مشبعاً، فيكون إطرّاح الدواء أبطأ نسبياً. وهذا له مقتضيات هامة في رعاية المريض، فمثلاً يكون الوقت اللازم للوصول إلى التركيز البلازمي للحالة الثابتة بعد نزاد الجرعة (حوالي 5 × العمر النصفى) هو 2 - 3 أيام في الجرعات المنخفضة وحوالي أسبوعين في الجرعات المرتفعة. وهكذا ينبغي أن تكون زيادات الجرعة أصغر عندما تزداد الجرعة (ولذا توجد محفظة بعبارة 25 ميلي غرام). ويظهر بوضوح أن مراقبة القياس التسلسلي للتركيز البلازمي سيساعد.

تحريض الإنزيم وتثبيطه Enzyme induction and inhibition. الفيتونين محرّض فعّول للإنزيمات الاستقلابية الكبدية التي تؤثر عليه، وعلى أدوية أخرى وعلى مواد قوية وداخلية المنشأ (تتضمن فيتامين D والفولات). وتكون نتائج ذلك ما يلي: انخفاض ضئيل في مستوى فيتونين الحالة

الثابتة على مدى الأسابيع القليلة الأولى من المعالجة، مع أن ذلك قد لا يكون ملاحظاً إذا كانت تعطي زيادات للسرعة. ويظهر تعزيز استقلاب أدوية أخرى كذلك، مثل الكريامازين، والوارفارين، والسترويدات (كطرية أو تناسلية)، والثيوكسين، ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، والدوكسي سيكلين. وقد يحدث ذلك بأسلوب حكسي، يمكن أن تخفض مُحرضات الإنزيم الأخرى كالريفامبيسين والإيثانول تراكيز الفيتونين عندما يكون هناك قدرة على زيادة في التحريض الإنزيمي.

تتضمن الأدوية التي تثبط استقلاب الفيتونين (مسببة ارتفاع تركيزه البلازمي) ما يلي: فالبروات الصوديوم، والسيميتيدين، والكوتريموكسازول، والإيزونيازيد، والكلورامفينيكول، وبعض مضادات الالتهاب اللاستيرويدية وثنائي السلفيرام *disulfiram*. ثمة كمية كبيرة من المعلومات المتناقضة، إذ ينبغي أن نضع في الذهن *borne in mind* احتمال التأثير في كل حالة توصف فيها أدوية أخرى لمريض يتناول الفيتونين.

يرتبط 90% من الفيتونين مع ألبومين البلازما وهكذا فإن تبدلات صغيرة جداً في الارتباط، مثلاً، الهبوط إلى 80%، سيؤدي إلى تراكيز أعلى من الدواء الحر والفعال. ولما كان الدواء الحر متوافر ليُستقلب، فإن أثر مثل هذه التبدلات ربما يكون قصير الأمد. يُحتص الفيتونين المعطى فموياً بدرجة جيدة، لكن وجدت بعض مشكلات في التوافر البيولوجي الصيدلاني بحسب طبيعة السواغ المخفف في الكبسولة، وينبغي للمرضى استعمال المستحضر الدوائي نفسه دائماً. ينبغي ألا يعطى الفيتونين بالعضل لأنه يترسب *precipitate* ويصعب امتصاصه، يمكن إذابته بإعطائه التسريب الوريدي على مدى ساعة، لكن يجب أن يؤخذ الحذر بإتباع تعليمات المصنّع التي تتضمن استعمال مرشّح *in-line filter*، لأن الفيتونين قد يترسب أيضاً في سوائل التسريب، خاصة الدكستروز.

الاستعمالات Uses. يُستعمل الفيتونين للوقاية من كل أنماط الصرع الجزئي، سواء أصبحت النوبات بعد ذلك

(Epilim) من خلال تثبيط ناقلة أمين GABA transaminase حمض الغاما أمينوبوتيريك، وهذا الإنزيم مسؤول عن تعطيل الناقل العصبي المثبط لحمض الغاما أمينوبوتيريك، ولذا يريد تركيزه عند مستقبلاته.

يستقلب فالبروات الصوديوم في الكبد بدرجة كبيرة، وعمره النصفي حوالي 13 ساعة. يرتبط حوالي 90% منه بالبروتين البلازما. يُعدُ فالبروات الصوديوم مثبطاً لا نوعياً للاستقلاب، فهو يثبط نفسه ويثبط استقلاب اللاموتريجين والفينوباربيتون والفيتونين والكاربامازين. لا يُعرض فالبروات الصوديوم الإنزيمات المستقلة للدواء، لكن يُعزز استقلابه بالتحريض الناتج عن أدوية أخرى ومنها مضادات الصرع.

إن فالبروات الصوديوم فعالة في علاج مجال واسع من الاضطرابات النوبية، ومنها الصرع المتعمم والجري، وفي الوقاية من الاختلاجات الحرارية والصرع التالي للرضح.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. قد تكون مزعجة. والأساسية منها التي تلقى الاهتمام (ولاسيما عند النساء) هي زيادة الوزن، والإمساخ teratogenicity (راجع آنفاً)، ومتلازمة المبيض المتعدد الكيسات، وفقدان الشعر والذي يعود لينمو بشكل أجدد⁶. قد يكون الغثيان أحد المشكلات. ويشاهد عند بعض المرضى ارتفاع في الإنزيمات الكبدية وعادة ما يكون عابراً دون دلالة سيئة، ولكن يجب رصد هذه الإنزيمات عن كثب حتى تعود الاختبارات الكيميائية الحيوية لقيمها الطبيعية، إذ قلما يحدث فشل كبدي (مكون الاختطار أعظمياً خلال 2 - 12 أسبوعاً)، وكثيراً ما تعين هذه الحالة بالقهم والتوعك ونكسة النوبات. وتتضمن التفاعلات الأخرى التهاب البنكرياس واضطراب التحتر الناتج عن تثبيط تكس الصفائح (ينبغي أن يُعَيَّن التخثر قبل الجراحة).

قد تسبب مُستقلبات الكيتون ketone التباساً في فحص البول عند السكرين.

متعممة أم لا، وكذلك لمعالجة النوبات المتعممة والحالة الصرعية، لكنه لا يستخدم لنوبات المصحوبة بغيبه.

الاستعمالات الأخرى Other uses. لقد استعمل التأثير المثبت للغشاء للفيتونين في اضطرابات نظم القلبية، و(نادراً)، في حالات الألم المقاومة مثل ألم العصب الثلاثي التوائم.

التأثيرات الضائرة للفيتونين Adverse effects. قد يتطور العديد منها ببطء شديد؛ تتضمن اختلالاً في الوظيفة المعرفية، مما قاد العديد من الأطباء لتفضيل الكاربامازين أو الفالبروات. تتراوح تأثيرات الجهاز العصبي الأخرى من التهدة إلى الهذيان إلى الاضطراب المخيخي الحاد إلى الاختلاج. ويحدث أيضاً اعتلال عصبي محيطي، وتفاعلات جلدية تتضمن الطفاح (مرتبط بالجرعة)، وغلظة الملامح الوجهية والرتب (كثرة الشعر). كما قد يتطور فرط تنسج بالثة ويُميز أكثر عند الأطفال وعندما يكون هناك نقص في نظافة اللثة.

تتضمن التأثيرات الأخرى تقفع دوبوتران Duputren's واللمفومة الكاذبة. ويشيع حدوث درجة قليلة من كبر الكريات، أما فقر الدم فإنه ربما يحدث فقط عندما تكون الفولات القوية غير كافية. وتستجيب هذه الحالة لإضافة الفولات (تزداد الحاجة للفولات لأنه تهم العامل cofactor في بعض تفاعلات الهدرلكسلة hydroxylation reactions التي تحفز بالتحريض الإنزيمي الذي يقوم به الفيتونين). ويحدث تلين العظم نتيجة زيادة استقلاب فيتامين D بعد سنوات من المعالجة. تُعالج الجرعة المفرطة (التي تسبب أعراضاً وعلامات محيحية، وسيات، وانقطاع نفَس) وفق مبادئ عامة. قد يبقى المريض فاقداً للوعي لفرة طويلة بسبب حرارك الشبع، لكنه يشفى إذا دُعِمَ الدوران والتنفس.

الفوسفيتونين Fosphenytoin، طليعة دوائية للفيتونين، يحل في الماء وهو أكثر سهولة وأمنية في الإعطاء، ويكون تحوله في الدم إلى فيتونين سريعاً، ويمكن استعماله كبديل عن الفيتونين في علاج الحالة الصرعية. (جدول 1.20).

SODIUM VALPROATE فالبروات الصوديوم

تُغلُ فالبروات الصوديوم (حمض الفالبرويك أو إيليم

⁶ غثنا أن الشعر قد يستحسن من المرضى، لكن إحدى الغنيات فصلت أن يكون شعرها طويلاً ومستقيماً، وكان أحد الغنية بشعر بالخزي من تجعدات شعره وأصر على قص شعره وجعله قصاً Jeavons P M 1977 Lancet: 359.

يُكتشف أنه يسبب تضيق المجال البصري في 40% من المرضى، وهو أثر سُحُلات insidious ويقود إلى حالة رؤية نفقية لا عكوسة irreversible tunnel vision⁷. وإن اكتشاف هذه الحالة يؤكد قيمة برامج ترصد surveillance الدواء بعد التسويق⁸. يُستطب الفيغاباترين الآن فقط عند المصابين باضطرابات نوبية نوعية مستجيبة لهذا الدواء (في الأعلى) وليس غيرها. وينبغي أن يخضع المرضى لمراقبة ساحة الرؤية بعواصل قدرها 6 أشهر أثناء تناولهم للدواء. تشبه التأثيرات الضائرة الأخرى التي تصيب الجهاز العصبي المركزي تلك المشاهدة في الأدوية المضادة للصرع بوجه عام، ولكنها تشمل التخليط والدُهان. ويحدث زيادة في الوزن عند 40% من المرضى خلال الأشهر الستة الأولى من المعالجة.

اللاموتريجين Lamotrigine يؤثر من خلال تثبيت الغشاء العصبي السابق للمشكك بإحصار أقيّة الصوديوم المعتمدة على المولطاج (وهي حاسة يشترك فيها مع الكربامازين والفينيتوين)، ويقلل إطلاق الحموض الأمينية الاستتارية كالغلوتامات والأسبارتات. يسمح عمره النصفى (24 ساعة) بجرعة يومية مفردة منه.

بعد اللاموتريجين فعلاً كمعالجة أحادية الدواء أو معالجة مساعدة في علاج النوبات المقوية الرمعية الجزئية أو المتعممة الأولية أو الثانوية. وهو دواء جيد التحمل عموماً لكنه قد يسبب تأثيرات ضائرة خطيرة على الجلد، تشمل متلازمة ستيفنسون وجونسون وتقرش الأنسجة المغمورة البشرية السمي (يكون مميتاً في حالات نادرة). يمكن أن يُقلل احتطار التأثيرات الحلدية إذا بدأت المعالجة بجرعة منخفضة وُرفِع ببطء. تزيد المعالجة المصاحبة بالفالبروات (التي تثبط الاستقلاب وبالتالي تعطيل اللاموتريجين) من الخطر. ييسر الكربامازين والفينيتوين والبريميدون التعطيل الاستقلابي للاموتريجين، ولذا يجب أن يعطى بجرعة أعلى عندما يُشارك مع هذه الأدوية.

يطيل الشبيط الاستقلابي المحدث بالفالبروات فعل الأدوية المضادة للصرع المشاركة بالإعطاء. (راجع سابقاً). يعدُّ هذا الأثر هاماً، يجب أن تنقص على سبيل المثال جرعة اللاموتريجين إلى النصف في المرضى الذين يتناولون أيضاً فالبروات الصوديوم.

البَارَبِيتُورَات BARBITURATES

تتضمن الأدوية المضادة للصرع من هذه المجموعة الفينوباربيتال (الفينوبارتون) (العمر النصفى 100 ساعة)، والميثيل فينوباربيتال، والبريميدون (الميزولين)، والذي يستقلب بدرجة كبيرة ليعطي الفينوباربيتال أي إنه طليعة دوائية. ما زالت تستعمل هذه في النوبات المتعممة؛ عادة ما تحدث التهذبة.

الكلونازيبام CLONAZEPAM

الكلونازيبام Clonazepam (الريفوتريل) (العمر النصفى 25 ساعة): هو بـزوديازيبين يستعمل كدواء من الخط الثاني في معالجة الصرع المتسم الأولي وفي الحالة الصرعية (الجدول 1.20).

الفيغاباترين Vigabatrin (السابريل) (العمر النصفى 6 ساعات): يرتبط من الناحية البنيوية بالنقل العصبي الشبيطي في الجهاز العصبي المركزي (حمض عام أمينوبوتيريك)، وهو يفعل من خلال تثبيط ناقلة أمين GABA بأسلوب غير عكوس، وهكذا يتراكم GABA. يُعاد تخليق الإنزيم ناقل أمين حمض عام أمينوبوتيريك GABA خلال 6 أيام. ولا يُستقلب الفيغاباترين ولا تُحرَّض الإنزيمات الكبدية المستقلة للدواء.

يكون الفيغاباترين فعالاً في النوبات الجزئية والمتعممة الثانوية والتي لا يتم التحكم بها كما ينبغي بمضادات الاحتلاج الأخرى، ويكون فعالاً كذلك في التشنج الطفلي كمعالجة أحادية الدواء. لكنه يؤزِّم العيبة والنوبات الرمعية العضلية.

تصح التأثيرات غير المرغوبة للدواء في بعض الأحيان ظاهرة بعد الاستعمال المطول فقط، والفيغاباترين مثال على هذه الحالة. لقد رُغِّص الفيغاباترين لعدد من السنوات قبل أن

⁷ Eke T, Talbot J F et al. 1997 British Medical Journal 314: 180-181.

⁸ Wilton L V, Stephens M D B, Mann R D 1999 British Medical Journal 319: 1165-1166.

تتضمن التأثيرات الضائرة اضطراباً معدياً، وتأثيرات في الجهاز العصبي المركزي، وتفاعلات أرجحية منها كثرة اليوزينيات والاضطرابات الدموية الأخرى، والدثبة الحمامية.

الباركنسونية Parkinsonism

ملاحظة حول الفيزيولوجيا المرضية

A NOTE ON PATHOPHYSIOLOGY

يصيب داء باركنسون⁹ واحداً من كل 200 من السكان المسنين. وعلى نحو عام، ينجم عن تنكس يصيب المادة السوداء¹⁰ في الدماغ المتوسط، وما يتلوها من فقدان للعصبونات التي تحوي الدوبامين في السبيل السوداء المخططية (الشكل 3.19). لا يوجد علاج معروف لهذه الحالة، لكن يمكن للمعالجة الدوائية (إن دُبرِت كما ينبغي) أن تحسن نوعية الحياة في هذا الداء المتروقي.

ثمة نظامان متوازنان مهمان في التحكم خارج الهرمي بالفعالية الحركية في مستوى الجسم المخطط والمادة السوداء: يكون الناقل العصبي في أحدهما هو الأسيتيل كولين وفي الآخر الدوبامين. يحدث في داء باركنسون فقدان تنكسي في العصبونات الدوبامينية السوداء المخططية، وتنتج أعراض هذا الداء وعلاماته عن نفاذ الدوبامين *dopamine depletion*. تسبب أدوية محددة ظهور ملامح داء باركنسون أيضاً، ويستعمل التعبير العام (الباركنسونية) ليعطي الداء والحالات المُحرّضه دوائياً معاً. يتألف ثلث الأعراس لهذا المرض من: بطء الحركة *bradykinesia*، والصلب *rigidity*، والرعاش *tremor*. وقد يطور المرضى الذين يتلقون الليفودوبا لفترة طويلة ظاهرة (تشعل - إيقاف) التي يحدث فيها خلل حركة مفاجئ ومفجع (طور التشغل)، يتناوب مع نقص

الغابابنتين **Gabapentin** هو مضامئ لحمض غاما أمينوبوتيريك، ومنحل بالدم مما يكفي لعبور الحائل الدموي، الدماغى لكن طرز فعله غامض. وي طرح دون تبدل، وهو (بجلاف العوامل المضادة للصرع الأخرى) لا يمرض الاستقلاب الكبدي للأدوية الأخرى أو يشبطها.

الغابابنتين فعال فقط في علاج النوب الجزئية والصرع المعمم الثانوي (وليس الغيبة أو الصرع الرمعي العضلي)، بتوليفة مع عوامل مُوطّدة، ويستعمل في ألم الاعتلال العصبي. قد يسبب الغابابنتين النيمومة *somnolence*، وعدم الاستقرار، والدوخة، والتعب.

توبرامات **Topiramate** تملك بجالاً من الأفعال تتضمن إحصار قوات الصوديوم الحساسة للفلوطاج، واستعزاز *enhancement* فعالية حمض غاما أمينوبوتيريك، وربما إحصاراً ضعيفاً لمستقبلات الغلوتامات. يسمح العمر النصفى (21 ساعة) بجرعة يومية واحدة، ويُفرغ في البول أساساً دون تبدل.

تستعمل التوبرامات كمعالجة مساعدة *adjunctive treatment* في علاج النوب الجزئية، مع التعميم الثانوي أو بدون. يُحدد استعمالها بتأثيراتها غير المرعوبة، خاصة التهذنة، وصعوبة التسمية وفقد الوزن. وقد يحدث حَسَر *myopia* حاد وارتفاع ضغط باطن العين.

الليفيتيراسيتام **Levetiracetam** يفعل بطريقة مختلفة عن الأدوية الأخرى المضادة للصرع. يملك طيفاً واسعاً ممكناً من الاستعمال، لكنه يستعمل حالياً للمعالجة المساعدة في النوبات الجزئية مع التعميم الثانوي أو من دون. يختص بأكمله وبسرعة بعد الإعطاء الفموي، وهو فعال عند إعطائه بجرعتين يومياً، ويبدو أن منسبه العلاجي مرتفع، وأتبع التأثيرات الصائرة هي: الوهن، والدوخة، والغثاس.

المسكنينيميدات **Succinimides** يختلف الإيثوسكسيميد **Ethosuximide** (زارونتين) (العمر النصفى 55 ساعة) عن الأدوية الأخرى المضادة للصرع في أنه يحصر غطاً خاصاً من قنوات الكالسيوم، وهو فعال في النوب الصرعية المصحوبة بنغية (الصرع الصغير)، ويستعمل على نحو نوعي لهذه الحالة.

⁹ جيمس باركنسون (1755-1824)، طبيب، وصف الشلل الرُعاش (داء باركنسون) في 1817.

¹⁰ المادة السوداء يعبر عنها بالمصطلح لاتيني (*Substantia nigra*). هي جزء إكليلي في هذه المنطقة من الدماغ يظهر مناطق سوداء مميزة، نرى بالعين المجردة في الدماغ الطبيعي، وتكون غائبة من أدمغة المرضى المصابين بداء باركنسون.

احراك hypokinesia (طور الإيقاف). وكتب أشهر من عانى من هذا المرض، وهو طبيب، يصف حالته:

'من أكثر الجواب المتعبة في هذه الحالة هو مدى تداخلها مع الأحداث البسيطة في الحياة اليومية. ليس هناك شيء سهل في داء باركنسون. يصعب أداء أي مهمة حتى التي يرجح التحكم بها. يرفض زر الأكمام أن يجد طريقه إلى مكانه، تسكن زوجتي خارج البلدة وأنا أفقد العشاء السنوي. لست قادراً على أن أدس الفك من فاتورة 5 دولارات في محفظتي، ولن أستطيع ربط ربطة العنق ولا القيام بربط الحذاء. وإن قطعة من اللحم تسد الحلق. يجب أن يتوقع المرء في داء باركنسون الأمور غير المتوقعة... بدأ مرضي قبل خمس سنوات بتضييق الخناق علي، حيث أصبح أكثر شراسة وأصعب في التعامل معه. أصبح لدي انسراج متزايد من فرط الحراك. كان صوتي منخفضاً بعض الشيء، أصبحت الفترات التي تسقط فيها قدمي بحمدة على الأرض عادية. لقد فقدت الفوائد التي كنت أستمتع بها سابقاً بوقت الراحة عندما انتقلت من الجرعة الفعالة إلى الجرعة التي لها تأثيرات ضائرة ثقيلة الظل. ولقد أصبت بفترة (إيقاف)... في كشك الهاتف¹¹...".

أغراض المعالجة Objectives of therapy

يمكن أن يُسترد التوازن الدوباميني/الكولينسي باستخدام الآليات التالية:

1. استعزاز النشاط الدوباميني بالأدوية التي يمكن أن:
أ. تعويض الدوبامين العصبي من خلال الإمداد بالليفودوبا (الذي يعد طبيعته الطبيعية)، وإن إعطاء الدوبامين نفسه غير فعال إذ إنه لا يعبر الحائل الدموي الدماغي.
ب. تفعل كنواضع للدوبامين (بروموكريتين، بيرغوليد، كابيرغولين، أمورفين).
ج. تطيل فعل الدوبامين من خلال التثبيط الانتقائي

لاستقلابه (سيليلين).

د. تطلت الدوبامين من محازنه وتثبيط استرداده (أمانتادين).
2. إنقاص النشاط الكولينسي بوساطة الأدوية المضادة للمُسكارين (مضادة الكولين outicholinergic¹²)؛ يكون هذا الأسلوب أكثر فعالية ضد الرعاش والصمل، وأقل فعالية في معالجة بطء الحركة (ومنها العلاجية المشأ، التسي تسبها مناهضات مستقبلات الدوبامين).

إن هذين الأسلوبين فعالان في المعالجة ويمكن مشاركتهما لإعطاء نفع أكبر. لذا فقد نعرف دون أن نتمحجب أن الأدوية التي تطيل فعل الأسيتيل كولين (مُضادات الكولين إستراز) أو الأدوية التي تستنفد deplet عاون الدوبامين (ريزيين) أو التي تُحصِر مستقبلات الدوبامين (مُضادات الذهان مثل الكلوربرومازين) ستفاقم أعراض الباركنسونية أو ستعرض حدوث حالة مشابهة للباركنسونية.

تتضمن الأجزاء الأخرى من الدماغ التي تُكشف فيها الأجهزة الدوبامينية اللبَّ medulla (المسؤول عن تحريض القيء) والوطاء (كبت إفراز البرولاكتين) ومسارات محددة داهية إلى قشرة المخ. يمكن تفسير التأثيرات المختلفة للأدوية الدوبامينية من خلال تفعيل هذه الأنظمة، أي القيء وكبت ثرَّ اللبن (وعلى نحو رئيسي ناهضات الدوبامين المباشرة) وأحياناً مرض الذهان. تفعل مُضادات الذهان الكلاسيكية (راجع الفصل 19) التي استعملت لتدبير السلوك الذهاني من خلال إحصار مستقبلات الدوبامين D₂ وأيضاً (كما يتوقع) قد تسبب مُضادات الغثيان أحياناً ثرَّ اللبن، ويمكنها أن تحرض الباركنسونية. تُخفف الباركنسونية الحديثة بالدواء باستخدام مُضادات المُسكارين، ولكن ليس باستعمال الليفودوبا أو مُضاهات الدوبامين، ولأن مُضادات الذهان تُحصِر مُستقبلات الدوبامين حيث تعمل تلك الأدوية. لما كانت العديد من مُضادات الذهان لها بعض الفعالية المضادة للمُسكارين فإن أنجع الأدوية لهذا الصدد مثل الثيوريدارين هي الأقل احتمالاً للتسبب بالباركنسونية.

أدوية داء باركنسون

Drugs for Parkinson's disease

الأدوية الدوبامينية DOPAMINERGIC DRUGS

الليفودوبا ومثبطات نازعة كاربوكسيل الدوبا

Levodopa and dopa-decarboxylase inhibitors

يعدُّ الليفودوبا (دوبا - هو اختصار لديهيديروكسي فيل آلانين) الحمض الأميني الطليعة الطبيعي للدوبامين. ولا يمكن استعمال الأحمر لأنه يستقلب بسرعة في المعى والدم والكبد بواسطة الأكسيدات أحادي الأمين MAO والكاتيكول-O- ناقلة الميثيل catechol-O-methyltransferase، وحتى الدوبامين المعطى عن طريق الوريد أو الدوبامين المشكل في النسج المحيطة لا يكفي انحلاله في الدم لينفذ إلى الجهاز العصبي المركزي. أما الليفودوبا فإنه يمتص بسهولة من المعى الدقيق العلوي بواسطة نقل الحمض الأميني الفعال، وهو يملك عمراً نصفياً قدره 1.5 ساعة. ويستطيع أن يعبر الحائل الدموي الدماغى بنقل فعال مشابه، ويخضع لعملية نزع كاربوكسيل داخل الدماغ (وذلك بإزاع كاربوكسيل الدوبا) ليتحول إلى الناقل العصبي الدوبامين.

لكن أحد المساوئ الرئيسية هي أن الليفودوبا يخضع لعملية نزع الكاربوكسيل بسرعة كبيرة في النسج المحيطة أيضاً، ولذا فإن حوالي 1 - 5% فقط من جرعة فموية من الليفودوبا تصل إلى الدماغ. وهكذا يجب أن تعطى كميات كبيرة من الليفودوبا. وتثبط هذه الكميات الإفراغ المعدى، يصبح الإبقاء delivery إلى موقع الامتصاص شاذاً، وتحدث تموجات في التركيز البلازمي. يسبب هذا الدواء ومستقلباته تأثيرات صائرة هامة من خلال أفعاله المحيطة، وأبرزها الغثيان، ويسبب أيضاً لا نظمية قلبية ونقصاً في ضغط الدم الوضعي. ولقد اجتنبت هذه المشكلة بدرجة كبيرة من خلال تطوير مثبطات الإنزيم البازع للكربوكسيل (النسي لا تدخل إلى الجهاز العصبي المركزي) ولذا فهي تمنع الاستقلاب خارج الدماغى فقط للليفودوبا. تُعطى هذه المشططات بالمشاركة مع الليفودوبا، وثمة مجال واسع من المستحضرات التي تشمل مثبطات نازع الكاربوكسيل مع الليفودوبا وهي:

- كوكاربيلدوبا co-careldopa (كاربيدوبا carbidopa + ليفودوبا levodopa بنسب 50/12.5 ميلي غرام، 100/10، 100/25، 250/25) (سينيميت Sinement).
- كورينيدلوبا co-beneldopa (بينسيرازيد benserazide + ليفودوبا levodopa بنسب 50/12.5 مع 100/25، 200/25) (مادوبار Madopar).

تُنتج التوليفات combinations التراكيز الدماغية نفسها النسي تنجم من الليفودوبا وحده، لكن يلزم 25% فقط من الجرعة، فهي تُسهل فعل الليفودوبا وتقلل وقوع التأثيرات الضائرة (ولاسيما الغثيان) من حوالي 80% إلى أقل من 15%.

تدبير الجرعة Dose management

يُدخل الليفودوبا المفرد أو بالتوليف (انظر أعلاه) بالتدريج ومُعاير بحسب الاستجابة، وتُبدل الجرعة كل أسبوعين. تُراد الجرعة لتوفر منفعة كافية لكل مريض على حدة، وليس كجرعة معيارية لأن هذا الأمر كثير التعير.

تعدُّ مطاوعة المريض مهمة. أما التوقف المفاجئ عن استكمال المعالجة فيؤدي إلى مكس شديد.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. هي حدوث نقص

ضغط الدم الوضعي Postural hypotension. وقد يكون الغثيان عاملاً مُقيِّداً إذا زادت الجرعة بسرعة كبيرة جداً؛ يمكن في هذه الحالة المساعدة بإعطاء السيكليزين 50 ميلي غرام قبل 30 دقيقة من الطعام أو باستخدام دومبيريدون (يدخل قليل منه إلى الدماغ). وإن خلل الحركة dyskinesia الذي يخرسه الليفودوبا يأخذ شكل نفص لا إرادي في الطرف أو الرأس أو الشفة أو حركات لسانية مما يقيد كثيراً من طريقة استعمال الدواء (انظر لاحقاً). قد ترى تبدلات نفسية mental changes تتضمن الاكتئاب الذي يعدُّ شائعاً (وأفضل ضبط له هو استعمال مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات) إضافة للأحلام والهلوسات والهوامات (يمكن للكولوزابين أن يساعد في العلاج) يحدث هياج agitation وتخلط confusion لكنه قد يصعب تقرير ما إذا كانت ناتجة عن الدواء أو عن مرض. وقد تكون الأدوية في هذه الظروف مسؤولة عن إحداث

تخليط سمي (مُضادات المُسكارين ومُضاهات الدوبامين المباشرة) وعندها يتم سحبها.

التأثيرات Interactions. تحدث مع مثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين غير الانتقائية، يُحصّن الدوبامين أحادي الأمين المُتشكّل من الليفودوبا من التحطيم، فيتراكم ويسلك المسار الطبيعي في التحول إلى نورأدرينالين (نورأيبينفرين) وذلك بواسطة دوبامين β -هيدروكسيلاز، وهذا يؤدي إلى فرط ضغط الدم الوحيم. وربما يكون التداخل مع مثبط الأوكسيداز أحادي الأمين B- (MAOI-B) السيليجيلين selegiline علاجياً (انظر أدناه). إن مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات مأمونة الاستخدام. يناهض الليفودوبا تأثيرات الأدوية المُضادة للذهان (حاصرات مستقبلات الدوبامين). تخمض بعض خواصات ضغط الدم التأثيرات الخافضة للضغط الموجودة في الليفودوبا. تتدخل مستقبلات الدوبامين في البول مع بعض الاختبارات المستخدمة في ورم القواتم phaeochromocytoma، ويُفضّل في مثل هؤلاء المرضى قياس الكاتيكولامينات البلازمية مباشرة.

إن الإنزيم النازع لكاربوكسيل الدوبا هو إنزيم معتمد على البريدوكسين، قد يُحرّض الاستخدام المُصاحب للبريدوكسين كحالات المداواة الذاتية بمسحضر متعدد الفيتامين التحويل الحيطي لليفودوبا إلى دوبامين، وهكذا تصبح الكمية المتوافرة لدخول الجهاز العصبي المركزي أقل وتزول المنفعة. لم يعد هذا الأثر يظهر (بالطبع) بعد الاستعداد الحائي المتعاد لتوليفات الليفودوبا مثبط نازع الكربوكسيلار.

ناهضات الدوبامين Dopamine agonists

تقوم هذه المركبات مُحاكاة تأثيرات الدوبامين، الناهض الداخلي المنشأ، الذي ينه التمثيل الرئيسيين من مستقبلات الدوبامين D_1 ، D_2 ، (المقترنة على التوالي مع تنبيه الأدينيل سيكلاز وتثبطه). تُعد مُستقبلة D_2 الهدف الرئيسي في داء باركنسون، يُعزز تنبيه D_1 المزمّن الاستجابة لتنبيه D_2 على الرغم من فعله التثبيطي الحاد لمُحلقة الأدينيل adenylyl cyclase. وإن المشاكل الرئيسية في الدوبامين (أي في طليعته الدوائية الليفودوبا) هو عمره النصفى القصير وربما نتائج

يُصال كميات كبيرة من الركيزة substrate إلى السيليل التأكسدي oxidative pathway بواسطة الأوكسيداز أحادي الأمين. ومن جهة أخرى، فإن مشكلات تطوير بدائل تخليقية هي:

- إعادة تشكيل التوازن الصحيح بين تنبيه D_1 و D_2 (بعد الدوبامين انتقائياً مُستقبلة D_1 إلى حد ما في أجهزة الصخرة، لكن أثره المُتشابك في الحي in vivo يحدد أيضاً من خلال كميته النسبية ومواقع المستقبلات التي تختلف بين المصابين بداء باركنسون والأشخاص الطبيعيين).
- اجتباب التأثيرات غير المرغوبة لمستقبلات D_2 المحيطة، خاصة المعدة.
- تخليق ناهض aganist كامل وغير جزئي.

البروموكريبتين Bromocriptine (المشتق من الأرغوت): هو ناهض مُستقبلة D_2 ، وهو مناهض ضعيف أيضاً مُستقبلة ألفا الأدرينية. وكثيراً ما يستعمل مع الليفودوبا. يُمتص الدواء بسرعة بعد الإعطاء عن طريق الفم، والعمر النصف 5 ساعات، وهكذا فإن فعله أُلطف من الليفودوبا، فقد ينفع المرضى الذين يظهرون تدهوراً بعد إنهاء الجرعة باستخدامهم الليفودوبا. يجب البدء بجرعة منخفضة جداً (1 1.25 ملي غرام فموياً في الليل)، وتزداد بفواصل أسبوعية تقريباً وبحسب الاستجابة السريرية.

إن الغثيان والقيء أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً، وقد تستجيب للدومبيريدون، ولكنها تُميل لأن تصبح أقل ملاحظة باستمرار المعالجة. وقد يسبب نقص ضغط الدم الوضعي دوخة أو غشياً. وقد يحدث في الجرعات العالية ارتباك وتوهّمات وهَلَاوس، وأما بعد الاستعمال الطويل فيحدث انصباب جنبي وتليف خلف الصفاق.

الليزوريد Lisuride (العمر النصفى ساعتان) والبيرغوليد Pergolide (العمر النصفى 6 ساعات): شبيهان بالبروموكريبتين، مع أن الثاني ينه مستقبلات D_1 أيضاً. يملك الكابيرغولين Cabergoline (وهو مشتق أيضاً من الإبرغوت) عمراً نصفياً يتجاوز 80 ساعة. تسمح هذه المدة

(الجدول 3.20). وتنشأ الأهمية العلاجية من استعراف هذين الشكليين من ألفا يُتَحَدَّ إلى مدئى معين في نسج مختلفة، ويمكن أن يثبط الإنزيم الموجود في تلك المواقع المختلفة انتقائياً بواسطة مثبطات مستقلة: يستعمل الموكلوبيميد moclo-bemide لتثبيط MAO-A (الذي يستعمل في الاكتئاب، راجع الفصل 19)، والسيليجيلين لتثبيط MAO-B (الجدول 3.20).

السيليجيلين Selegiline هو مثبط انتقائي وغير عكوس للأكسيداز أحادي الأمين من النمط B. إن مشكلة مثبطات الأكسيداز أحادي الأمين غير الانتقائية في ألفا تمنع تدرك الأمينات القوتية dietary ولاسيما التيرامين، والذي يستطيع عدئد أن يفعل بجموعياً كمحاك للودى؛ وهذا يسمى "تفاعل الجبن cheese reaction" الرفع للضغط. وكما سيظهر من (الجدول 3.20) فإن السيليجيلين لا يسبب تفاعل الجبن، لأن الأكسيداز أحادي الأمين A ما زال موجوداً في الكبد ليستقلب التيرامين. ويقوم الأكسيداز أحادي الأمين A أيضاً باستقلاب التيرامين في غمايات العصب الودى، وهكذا فهو يوفر خطأ إضافياً من التحصين (التيرامين هو أمين فاعل غير مباشر حيث يزيح النورأدرينالين من النهايات العصبية). يقوم السيليجيلين في الجهاز العصبي المركزي بتحصين الدوبامين من التدرك داخل العصبوني، وليس له أي أثر على تراكيز هذه الأمينات في الفلج المشبكي synaptic cleft مثل السيروتونين والنورأدرينالين، التي تُؤَيَّد عادةً بمثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين المستخدمة في الاكتئاب، ولذا لا يمتلك السيليجيلين فعلاً مضاداً للاكتئاب.

لقد قُدم السيليجيلين selegiline مبدئياً على أساس الاعتقاد بأنه سيؤخر التدهور التالي لإهاء الجرعة من خلال إطالة فعل الليفودوبا، اعتُقد فيما بعد أن هذا الفعل يمكن أن يكون محصناً للنورونات الدوبامينية وهكذا فهو يتيح البدء التالي بالمعالجة بالليفودوبا. وقد أصبح أحد أكثر الأدوية التي وصفت لمعالجة داء باركنسون. وعلى كل حال فقد فشلت التجارب السريرية التالية في تأكيد هذه التأثيرات، ولا ريب أن المعالجة المشتركة باستخدام الليفودوبا والسيليجيلين

الطويلة من الفعل بأن يستعمل كجرعة مفردة يومياً (أو مرتين في الأسبوع)، وهو ما يفضلهُ المرضى الذين غالباً ما يأخذون الأدوية الأخرى كل 2 - 3 ساعات، وقد قُيِّم أيضاً في المشاكل التي تحدث أثناء الليل والناجمة عن نقص الليفودوبا. البرامبيكسول Pramipexole هو مضاهي لمستقبلات الدوبامين D₂ غير مشتق من الأرغوت، وهو أكثر فعالية ضد الرُعاش من الأدوية الأخرى. الروبينرول Ropinirole هو ناهض مباشر لمستقبلات D₂ وهو أيضاً مشتق غير أرغوتي non-ergot. ليس هناك معلومات كافية تسمح بالاختيار بين هذه الأدوية.

الأبومورفين Apomorphine يُشتق من المورفين ويملك خصائص بنوية مشابهة للدوبامين، وهو ناهض كامل لمستقبلات D₁ و D₂. واستخدامه الرئيسي عند المرضى الصغار المصابين بتموجات حركية وحيمة وحلل حركة (ظاهرة إيقاف - تشغيل on-off phenomenon) حيث يُعطى بالحقن تحت الجلد أو بالتسريب للمرضى المقاومين للليفودوبا (طور الإيقاف). إن البدء السريع للفعل باستخدام الطريق تحت الجلد (يمكن تعليم الإعطاء الذاتي للدواء) يُمكن مكوّن الإيقاف للإجهاد دون أن يتظر المريض 45 - 60 دقيقة لنم امتصاص جرعة فموية أخرى من الليفودوبا. قد يلزم الأبومورفين للمشاركة مع مضاد للقيء مثل الدومبيريدون (الذي لا يعبر الحائل الدموي الدماغى كما يفعل الميتوكلوبراميد)، وذلك لتجنب أثره المتقيء الغرعى. تسبب الجرعة المفرطة تشيظاً تنفسياً، وهو يُناهض بالنالوكسون، ويستطيع الأبومورفين أن يحرض النعوظ القضيبي (دون أن يسبب إثارة جنسية)، ويعزز الاستجابة القضيبي للتنبيه الجنسي الإبصارى.

تثبيط استقلاب الدوبامين

Inhibition of dopamine metabolism

تملك إنزيمات الأوكسيداز أحادية الأمين (MAO) وظيفة مهمة في تحويل المحوى داخل العصبون في الناقل العصبي. توجد الإنزيمات في شكليين رئيسيين A و B، المحددين بواسطة ركائز بوعيه، كل منها لا يمكن استقلابه بالشكل الآخر

الجدول 3.20: أشكال الأكسيدات أحادي الأمين A و B (MAO-A و MAO-B): تفسر			
يظهر الجدول تعريف هذه الأشكال المتماثلة بحسب ركائزها الوعوية، ثم بحسب انتقائيتها (أو لا انتقائيتها) مقابل عدد من الركائز والمنشطات الأخرى. إن تحديد التأثيرات العلاجية والصائرة يدل على انتقائية المنشط وعلى الموقع السيجي للإيزم.			
الإنزيم	MAO-A	MAO-A, B	MAO-B
الركيزة	السيروتونين Serotonine (راجع ما سيأتي)	النورأدرينالين Noradrenaline (النورأبينفرين) (راجع ما سيأتي) الأدرينالين Adrenaline (الأبصرين) الدوبامين Dopamine التيرامين Tyramine	فينيل إيثيلامين Phenylethylamine
المضبطات	موكلوبميد Moclobemide	ترانيلسبرومين Tranylcypromin فينيلزين Phemelizine إبرونيازيد Iproniazid	السيجلين Selegiline
الأنسجة	الكبد، الجهاز العصبي المركزي (العصبونات) والعصبونات الودية	راجع MAO-A و MAO-B	المخ، الجهاز العصبي المركزي CNS (الخلايا الدبقية)

الشرح: الركيزة النوعية للشكل A هي السيروتونين، أما للشكل B فهي الأمين غير الداخلي المنشأ (فيل أنيل أمين) (موجود في كثير من أنواع الشوكولات). يمكن أن يستقلب النورأدرينالين والتيرامين والدوبامين بواسطة كلا الشكلين A و B. الشكل A هو الشكل الرئيسي في الكبد والعصبونات (سواء العصبية المركزية أم الودية المحيطة)، الشكل B هو الشكل الرئيسي في المخ لكنه يوجد أيضاً في الكبد والروتين والخلايا الدبقية في الجهاز العصبي المركزي.

إطلاق الدوبامين Dopamine release

الأمانتادين Amantadine سبق اكتشاف مضطربات مستقبلات الدوبامين، وكان اكتشافه كدواء مضاد للماركنسونية مثلاً عن الكشف بالصدفة السرندبية (موهبة الاكتشاف بالصدفة serendipity). فهو مضاد فيروسي لوحظ أنه مفيد (عندما أعطي لمرضى بداء باركنسون مصاب بالنزلة الوافدة). ويبدو أن هذين التأثيرين غير مرتبطين. يظهر أنه يفعل من خلال زيادة تشكيل الدوبامين وتحريره، وبنقص الاسترداد العصبونسي. ويملك تأثيراً صئلاً مضاداً للمسكارين أيضاً. هذا الدواء أقل فعالية من الليفودوبا، الذي يُعزّز فعله قليلاً. وهو أكثر فعالية من الأدوية المضادة للمسكارين المعيارية، ولكن قد يحدث تأثيراً مضافاً additive effect. إن الأمانتادين خالٍ نسبياً من التأثيرات الصائرة ولكنه قد يسبب مع ذلك وذمة في الكاحل ankle (ربما تأثير موضعي على الأوعية الدموية)، ونقص ضغط الدم الوضعي، والتزرق الشبكي، واضطرابات الجهاز العصبي المركزي التي تتضمن: الأرق والهلوسة ونادراً النوب.

كانت مرتبطة مع معدل وفيات زائد¹³، وأوقف العديد من المرضى السيليغيلين دون أن تتفاقم حالتهم. تدهورت حالة القليل منهم على نحو حاد وتابعوا تناول السيليغيلين على الرغم من أن سبب هذه المشقة ليس واضحاً.

الإنتاكابون Entacapone يشبط إنزيم الكاتيكول-O-ناقلة الميثيل (COMT)، وهذا الإنزيم هو أحد الإنزيمات الرئيسية المسؤولة عن استقلاب الدوبامين، وهكذا فإن فعل الليفودوبا يتناول. وأفضل أثر له هو عند المرضى المصابين تدهور مكر نتيجة لإيقاف الجرعة، وهو يسمح لهم بأخذ الليفودوبا بفواصل قدرها 3-4 ساعات معطياً استجابة أكثر نفعاً وإمكانية في التنويع. يُفضل الإنتاكابون في حالة تناول المستحضرات ذات الفعل المديد من الليفودوبا والتي يكون عيها الأساسي هو بداية الفعل البطيئة. ويمكن أن يزيد خلل الحركة المشاهد في المراحل الأخيرة من داء باركنسون.

¹³ Ben-Sholomo Y, Churchyard A, Head J, Hurwitz B, Overstall P, Ockelford J, Lees A J 1998 British Medical Journal 316: 1191-1196.

الأدوية المضادة للمُسكارين (المضادة الكولينية)

ANTIMUSCARINIC (ANTICHOLINERGIC) DRUGS

تنفع الأدوية المضادة للمُسكارين في الباركنسونية وذلك من خلال إحصارها لمستقبلات الأسيتيل كولين في الجهاز العصبي المركزي. ولذا فهي تُصلحُ جزئياً عدم التوازن المحدث بقصان الفعالية الدوبامينية. وقد بدأ استعمالها عندما أُعطي الهبوسين إلى مرضى مُصابين بالباركنسونية كمحاولة للتقليل من الإلحاح الناتج عن التأثير الحيطي، وتبين بعد ذلك أنه يملك تأثيرات مفيدة أخرى في هذا المرض. وتستعمل الآن مشتقات تركييبية فموياً. تشمل البنزوكسول benzhexol (تريهيكسيفينيديل)، والأورفينادرين orphenadrine، والبزاتروپين benzatropine، وبيروسيكليدين procyclidine، والبيبريدين biperiden. وثمة أدوية قليلة تسمح بالاختيار فيما بينها. تُنتج مُضادات المُسكارين تحسّيات بسيطة في الرعاش والصمل والإلحاح والتيس العضلي ومعض الساق. لكن تأثيرها قليل على ببطء الحركة الذي يعد أكثر الأعراض المسببة للعجز في داء باركنسون. وهي أيضاً فعّالة بالإعطاء العضلي أو الوريدي وذلك في خلل التوتر الحاد المخرض بالدواء. تتضمن التأثيرات غير المرغوبة حفاف الفم، وتغمُّم الرؤية، والإمساك، واحتباس البول، والزرق glaucoma، والهلأوس، والعيوب في الذاكرة، والحالات التخليطية السية والذهان (التي يجب أن تُميز عن الخرف الكهلي).

معالجة داء باركنسون

Treatment of Parkinson's disease

إن الملامح الرئيسية التي تتطلب التلطيف هي الرعاش والصمل وبطء الحركة.

إن إجراءات التدابير العامة General measures هامة، وتتضمن تشجيع الأنشطة البدنية المنتظمة مع مساعدة بوعية مثل المعالجة الفيزيائية والمعالجة المقومة للنطق speech therapy والمعالجة المهنية.

DRUG THERAPY للمعالجة الدوائية

تقوم الأدوية بالدور الأهم في تفريغ الأعراض. ولم يعرف

حتى الآن أي دواء يستطيع أن يبدل المساق المترقي للداء.

المعالجة الأولية Initial treatment

يجب أن تبدأ المعالجة فقط بعد تقدير ضرورتها في كل حالة على حدة. فمثلاً شاب يعمل عملاً يتطلب جهداً فيزيائياً يجب معالجته قبل شخص أكبر منه ومتقاعد. ويتوجب الموازنة بين هذين متباينين هما: الرغبة في الحصول على تفريغ مُرضٍ من الأعراض الحالية وتجنب التأثيرات الضائرة التي تنتج عن المعالجة المستمرة الطويلة. وثمة جدل حول ما إذا كانت المعالجة يجب أن تبدأ بالليفودوبا أو ناهض تخليقي دوباميني. يقدم الليفودوبا التحسن الأفضل في الأعراض الحركية لكن يرتبط استعماله مع تطور خلل الحركة، والتي تكون حتمية بعد 5 - 10 سنوات وأحياناً أبكر من ذلك. أما ناهضات الدوبامين فلها تأثير حركي أضعف لكن إنتاجها لخلل الحركة أقل، ولذا يفضّل بعض أطباء الجهاز العصبي إعطاء ناهض دوباميني مفرد كخيار أولي. ومن المؤسف أن 30% فقط من المرضى يحصلون على استجابة حركية مُقبولة. ولذا ثمة خيار بديل هو بدء المعالجة بمجرعة منخفضة من الليفودوبا للحصول على استجابة حركية جيدة، ثم إضافة ناهض دوباميني عندما تبدأ الفائدة الأولية بالتضاؤل. يبدو أن الوضع في كلا الأسلوبين بعد 5 سنوات من المعالجة سيكون متشابهاً، ولكن باستخدام الليفودوبا منذ البداية فإن المريض سيكون قد حصل مبكراً على الاستجابة الحركية.

تعدُّ الأدوية المضادة للمُسكارين ملائمةً فقط عند المرضى الصغار الذين يعانون من الرعاش والصمل بدرجة سائدة. فهم لا يتفنون من بطء الحركة الذي هو العرض الملعوق الأساسي. وتكون التأثيرات غير المرغوبة (الزرق الحاد الزاوية، والاحتباس البولي، والإمساك، والاضطراب النفسي) هي موانع استعمال مُضادات المُسكارين عند المسنين.

يمكن للأمانتادين أو السيليجيلين أن يؤخرا استعمال الليفودوبا أو ناهض الدوبامين التخليقي في المراحل المبكرة من المرض، إذا لزم منفعلة أعراضية خفيفة، لكن قلماً يكون هذا الأسلوب ضرورياً.

إن المساق النموذجي يكون بالمعالجة لمدة 2 - 4 سنوات

apomorphine جودة حياة المرضى الشباب بتموجات حركية وخيمة وحلل الحركة، لكن قد يؤدي هذا إلى تأثيرات نفسية عصبية. إذا فشلت المعالجة الدوائية عند المرضى الصغار غير المصابين بالحرف *non-demented*، فقد يكون تنبيه التوضيع *stereotactic subthalamotomy* للمهاد التحتاني أو تنبيه التوضيع *stereotactic subthalamotomy* لما تحت المهاد الثنائي الجانب *bilateral stereotactic subthalamotomy* ناجحاً كثيراً مع القليل من الاختطار الناتج عن المضاعفات الجراحية بالأيدي الخيرة. يظهر حوالي 20% من مرضى داء باركنسون (خاصة المستن مناهم) اختلالاً في الذاكرة والكلام مع حالة غليطية *confusional* متموجة وهلاوس *hallucinations*. ولما كانت هذه الأعراض كثيراً ما تتفاقم بالمداواة فإنه من المفضل التقليل تدريجياً من المعالجة المضادة للباركنسونية، ولو على حساب إنقاص الحركة.

الباركنسونية المحرضة دوائياً

DRUG-INDUCED PARKINSONISM

تُحصر الأدوية المضادة للدُهان الكلاسيكية (راجع الفصل 19) مستقبلات الدوبامين، وترتبط فعاليتها المضادة للدُهان كثيراً بهذا الفعل، الذي يكتنف بوضوح المستقبل D_2 ، المستقبل D_2 هي الهدف الرئيسي في داء باركنسون. ليس من المفاجئ أن تقوم هذه الأدوية بتحريض ملامح سريرية شبيهة جداً بداء باركنسون المجهول السبب. إن فينوتيازينات الليبرازين مثل التريفلوبيرازين، والبيروفينونات مثل الهالوبيريدول هي أكثر الأدوية اكتنافاً. وفي سلسلة واحدة¹⁴ مؤلفة من 95 حالة جديدة من الباركنسونية في مؤسسة طب الشيخوخة ارتبطت حوالي 51% من الحالات مع أدوية موصوفة، وتطلب نصف هذه الحالات إدخالاً إلى المستشفى. وبعد سحب الدواء المسبب للأذى حدث برء معظم الحالات تماماً في سبعة أسابيع.

ولكن: ثمة سيدة عجوز واحدة تلقت علاجاً بالتريفلوبيرازين *trifluoperazine* (من أجل الرعب والقلق القليل) لمدة 5

بالليفودوبا أو بناهض دوباميني، يبقى عجز المريض وأداؤه الحركي قريباً من الطبيعي على الرغم من تقدم المرض المستبطن. يُظهر 50% من المرضى بعد حوالي 5 سنوات مسكلات ناتجة عن المعالجة المديدة، أي يظهر خلل الحركة والتدهور التالي لإيقاف الجرعة مع ظاهرة (تشغيل - إيقاف). يفترض أن 100% من المرضى سوف يصابون بعد 10 سنوات. يشمل خلل الحركة *dyskinesid* حركة تمعجية لا إرادية في الوجه والأطراف قد تكون ثنائية الطور (تظهر في بداية الاستجابة الحركية وفي نهايتها) أو تظهر في وقت بلوغ تركيز الليفودوبا البلازمي الأعظمي. وهي تستجيب أولياً لخفض جرعة الليفودوبا، ولكن مع حدوث ببطء حركة ومع مرور الوقت يحدث نقص مترقي في نطاق الحصول على الفائدة دون حدوث تأثيرات غير مرغوبة.

يُظهر التدهور *deterioration* الناتج عن إيقاف الجرعة بزيادة تواتر تناول جرعة الليفودوبا (2 - 3 ساعات مثلاً)، ولكن قد ينجم عنه ظهور خلل الحركة أو تدهوره. ثم تصبح الاستجابة الحركية أكثر قسامة (هشة *brittle*) مع تأرجحات مفاجئة بين فرط التحرك ونقص التحرك (ظاهرة تشغيل - إيقاف). ترتبط هذه التغيرات في الحقيقة بالجرعة، على الرغم من طبيعتها غير القابلة للتنبؤ على مدى يوم واحد، وهو أثر مرئي فقط عندما يُربط مع المداواة الكلية التي أُخذت خلال أسبوع.

لقد اقترح العديد من الاستراتيجيات للتغلب على هذه المشكلات. إذ تميل مستحضرات الإطلاق المضبط من اليمودوبا إلى أن تترافق مع استجابة أولية غير كافية ومع خلل حركة مسبب للعجز في نهاية الجرعة. ويبدو أن الأسلوب المعتال هو استعمال مضطبات ناقل الكاتيكول $O-$ ميثيل (COMT) مثل الإيتاكابون، الذي يمكنه تلطيف التدهور المبكر الناتج عن إيقاف الجرعة دون أن يسبب خلل حركة. وهذا هو استبطابه الأساسي الآن. يأخذ كثير من المصابين بداء باركنسون في أي حدث على الأقل اثنين أو أكثر من الأدوية بغواص زمنية متتالية كل يوم، أي إنه يتحكم بحياتهم.

قد يحول التسريب تحت الجلدي المستمر للأيمودوبين

¹⁴ Stephen P J, Williamson J 1984 Lancet 2: 1082

ويكون العلاج الأفضل زرع كبد سوي الموضع orthotopic liver transplantation.

الرقص Chorea يمكن أن يخفف أياً كان سببه باستخدام مضادات الدهون الحاصرة لمستقبلات الدوبامين وأيضاً بالتراينازين tetrabenazine الذي يثبط التخزين العصبي للدوبامين والسيروتونين.

التشنج العضلي اللاإرادي Involuntary muscle spasms يعالج تشنج الجفن وتشنج نصف الوجه والصعر التشنجي وفي الواقع تشنج الشق الشرقي المزمن بالذيفان الوشيقي botulinum toxin. وهو يُحصر على نحو غير عكس إطلاق الأسيتيل كولين من النهايات العصبية الكولينية ويحقن موضعياً، ويدوم تأثيره حوالي ثلاثة أشهر. وبعد الذيفان الوشيقي فعلاً جزئياً في حوالي 90% على الأقل من المصابين بهذه الحالات. يحدث عسر بلع خفيف عند حوالي 30% من المرضى الذين يتلقون حقناً في العنق لعلاج الصعر، نتيجة لانتشار الذيفان إلى داخل العضلات البلعومية.

الشَّجَج Spasticity ينجم عن آفات في مَمرات مختلفة داخل الجهاز العصبي المركزي والنخاع. وتشمل الأدوية المستعملة مضاهي الغابا GABA (باكليفين)، والديازيبام والتيزاندين (ناهض مستقبل أدرينية α_2).

تأثر العضل Myotonia الذي يحدث فيه فشل العضلة الإرادية بالارتخاء بعد التقلص، وقد يستفيد أعراضاً من الأدوية التي تزيد فترة الحرون العضلية مثل: البروكايناميد والفنتين والكينيدين.

التصلب المتعدد Multiple sclerosis

تستعمل الأدوية لتخفيف التشنج العصلي المزمن أو الشَّجَج، ولكن حتى الوقت الحاضر لا توجد معالجة مُحورة للمرض لهذه الحالة الناكسة والمتردة، ويمكن أن يظهر أثر القفل لمعظم الأدوية بقوة. وعلى الرغم من بقاء سببه غير معروف فهو يعد الآن اضطراباً مناعياً ذاتياً. ولقد قاد ذلك إلى تهريب الأشكال القديمة والحديثة من الأدوية التي يمكن أن

أسابيع، فاحتاجت 36 أسبوعاً لتشفى من الباركنسونية المُحرَّضة بالدواء لكنها لم تتمكن مطلقاً من العودة ثانية للبيت. عندما تكون الباركنسونية المُحرَّضة بالدواء مزعجة يمكن أن يفيد تناول دواء مضاد للمُسكارين مثل البنزهرمكسول benzhexol. تثير مضادات الدهون اللاعوزجية تأثيرات خارج هرمية قليلة (راجع الفصل 19).

اضطرابات الحركة الأخرى

Other movement disorders

غالباً ما يكون الرُعاش الأساسي سليماً، لكن بعض الأشخاص قد يكونون عاجزين بسببه. يساعد الكحول من خلال فعل مركزي حوالي 50% من المرضى، لكن من الواضح عدم ملائمته للاستعمال المديد، وينفع استعمال مُحصر مُستقبل بيتا الأدرينية مثل البروبرانولول بجرعة 120 ميلي غرام/يوم بنسبة 50%، وأحياناً ينفع الكلونازيبام والبريميدين.

ثرى التفاعلات الدوائية المُحرَّضة لاختلال التوتر:

- كتفاعل حاد، عادة من نمط اللوي torsion، وتحدث بعد إعطاء مضادات الدهون المحصرة لمستقبلات الدوبامين مثل الهالوبريدول، ومضادات القيء مثل الميتوكلوبراميد. ويمكن لدواء مضاد للمُسكارين مثل البيريدين أو البنزاتروبين، الذي يعطي عضلياً أو وريدياً وعلى نحو متكرر عند الحاجة، أن يفرج الحالة.

- عند بعض المرضى الذين يتناولون الليفودوبا لعلاج داء باركنسون.

- عند المرضى الصغار المعرضين لمعالجة مديدة بأحد مضادات الدهون، ويظهرون خلل الحركة المتأخر (انظر أنفاً).

التنكس الكبدي العدسي Hepatolenticular degen-

eration (داء ويلسون): ينجم عن فشل جيني في التخلص من النحاس المتص من الطعام فيتجمع في الكبد والدماغ والقرنية والكليتين. إن خَلَب النحاس في المي مع البنسيلامين (الفصل 15) أو التريبيتين trientine يمكن أن يوطد توازناً سلبياً للنحاس (مع القليل من التحسن السريري إذا بدأت المعالجة باكراً). يمكن أن يطور المرضى أيضاً تشمّعاً cirrhosis،

تحور الاستجابة المناعية وتطلق السيتوكينات.

الكزاز Tetanus

أعراض التدبير العلاجي:

- الاستعداد neutralise المباشر بواسطة الغلوبولين globulin لأي ذيفان لم يلتصق بعد على نحو لا عكوس مع الجهاز العصبي المركزي.
- تحريب جراثيم الكزاز بالمعالجة الكيميائية، ولذا يتوقف إنتاج الذيفان.
- مكافحة الاختلاجات أثناء صيانة الوظيفة التنفسية والقلبية الوعائية، والتي قد تضطرب بفعل الذيفان.
- اجتناب الإصابة بعدوى داخلية intercurrent infection (عادة ما تكون رئوية).
- الوقاية من اضطرابات الكهرلية electrolyte ومدادومة maintain التغذية.

المعالجة TREATMENT

يجب أن يعطى الغلوبولين المناعي البشري الخاص بالكزاز human immunoglobulin tetanus 150 وحدة/كيلو غرام عضلياً في مَقَرَات متعددة لاستعداد الذيفان غير المرتبط. وأيضاً تجلّت المروح يجب أن تُنصَّر debrided. يمد المترونيدازول metronidazole المضاد الميكروبي هو دواء الاختيار للقضاء على المظنية الكزازية. أما البنسلين والأريثروميسين والتتراسكلين والكلورامفينيكول والكلنداميسين فهي بدائل مقبولة (راجع الجدول الفصل 11). يجب احتساب التنبيه غير الضروري لأنه قد يُحرض الصلّ rigidity والتشنجات. تتضمن المعالجة الأولية للصلّ والتشنجات التهذبة بالبنزوديازيبين مثل الميذازولام أو الديازيبام. ويمكن توفير هدئة إضافية بالبروبوفول أو الفينوثيازين وعادة الكلوربرومازين. إن التشنجات المطولة في الداء الرخيم رخلل الوظيفة التنفسية تستوجب طلب التهوية الميكانيكية والتنبيب الرغامي. إذا جرى تسبب المريض وكانت التهذبة وحدها غير كافية لضبط التشنجات فقد يتطلب استعمال دواء مُحصر عصبي عضلي مثل جرعات متقطعة من البانكورونيوم pancuronium أو تسريب مستمر للأتراكوريوم

الأنترفيرون بيتا Interferon beta وُضع لاختبار سهولة تكيف المرضى والأطباء واقتصادى الصحة والإداريين. وفي التحارب ددت الشواهد بالفعل، فهو المعالجة الأولى التي أظهرت تناقصاً في عدد النكسات. ويمكن أن يكون للأنترفيرون بيتا أثر متواضع في تأخير العجز بتناوله لمدة 18 - 12 شهراً في الداء الناكس والمتردد relapsing/remitting. وفي تجربة سريرية أُعطي بطريقة معشة حوالي 372 مريضاً مصاباً بداء ناكس ومتردد (قادرين على السير مسافة 100 متراً دون مساعدة أو راحة) 8 ملايين وحدة دولية أو 1.6 مليون وحدة دولية من الأنترفيرون بيتا أو بالفعل بالحقن تحت الجلد في أيام متناوبة. وبعد ستين تبين النقص في معدل النكس من 1.27 في السنة في مجموعة العُقل إلى 0.84 سنوياً في المرضى الذين يتناولون الجرعة الأعلى¹⁵.

لا يُستطب الأنترفيرون بيتا عند المصابين بالشكل المتري من المرض أو عند العاجزين بشدة. وإن ارتفاع كلفة الدواء بالمقارنة مع الفائدة المكتسبة منع الانتشار الواسع لهذا الدواء. وهناك أطباء متخصصون بالجهاز العصبي معينون في المملكة المتحدة بإمكانهم وصف الأنترفيرون بيتا.

أمراض العصبون الحركي

Motor-neuron disease

إن سبب التخريب المتري للعصبونات الحركية المعنوية والسلفية غير معروف. والدواء الوحيد المتوفر هو الريلووزول riluzole الذي يمكنه أن يبط تراكُم الناقل العصبي الغلوتامات. عولج 959 مريضاً بالريلووزول وكان متوسط البقاء من 13 إلى 16 شهراً دون أن يكون له أثر على الوظيفة الحركية¹⁶، ويمكن أن يسبب الريلووزول قلة الكريات البيضاء العَدَلَة.

¹⁵ The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group 1995. *Neurology* 45: 1277-1285

¹⁶ Lacomblez L et al 1996 *Lancet* 347: 1425-1431

Browne T R, Holmes G L 2001 Epilepsy. New England Journal of Medicine 344: 1145-1151

Cook T M, Protheroe R T, Handel J M 2001 Tetanus: a review of the literature. British Journal of Anaesthesia 87: 477-487

Compston A, Coles A 2002 Multiple sclerosis. Lancet 359: 1221-1231

Delanty N, Vaughn C J, French J A 1998 Medical causes of seizures. Lancet 352: 383-390

Harten P N van, Hoek H W, Kahn R S 1999 Acute dystonia induced by drug treatment. British Medical Journal 319: 623-626

Heafield M T E 2000 Managing status epilepticus. British Medical Journal 320: 953-954

Kapoor W N 2000 Syncope. New England Journal of Medicine 343: 1856-1862

Kwan P, Brodie M J 2001 Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. Lancet 357: 216-222

Martin J B 1999 Molecular basis of the neurodegenerative disorders. New England Journal of Medicine 340: 1970-1980

Münchau A, Bhatia K P 2000 Uses of botulinum toxin injection in medicine today. British Medical Journal 320: 161-165

Polman C H, Uitdehaag B M J 2000 Drug treatment of multiple sclerosis. British Medical Journal 2000: 490-494

Shaw P J 1999 Motor neuron disease. British Medical Journal 318: 1118-1121

Stephen L J, Brodie M J 2000 Epilepsy in elderly people. Lancet 355: 1441-1446

Schapira A H V 1999 Parkinson's disease. British Medical Journal 318: 311-314

atracurium. يسبب ديفان الكزاز أحياناً اضطرابات في التحكم المستقل، autonomic control، فمسبب فرط نشاط ودي وتراكم بلازمية عالية للكاتييكولامين. تعدّ التهذبة بواسطة بنسروديازين والأفيون الخط الأول في معالجة الخلل الوظيفي المستقل. يساعد تسريب مُحصر بيتا القصير المفعول في مدة التأثير أي الإيسمولول esmolol أو ناهض ألفا-2 (α_2) الأدريني أي الكلونيدين clonidine في ضبط نوب فرط ضغط الدم. تستعمل أيضاً سلفات المغنيزيوم الوريدية لتقليل الاضطراب المستقل.

تتطلب الحالات الوخيمة من الكزاز على نحو عام القبول في وحدة الرعاية المكثفة intensive care unit لمدة 3 - 5 أسابيع. يكون فقدان الوزن عاماً universal في الكزاز ويتطلب هؤلاء المرضى تغذية معوية enteral. وتتضمن الإجراءات measures الأخرى الهامة: الضبط الكامل لتوازن السائل، والمعالجة الفيزيائية للبصر للوقاية من التهاب الرئة، والتوقية prophylaxis من الانصمام الحثاري والرعاية التمريضية المركزة للوقاية من قرحات الضغط pressure sores.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

Brodie M J, French J A 2000 Management of epilepsy in adolescents and adults. Lancet 356: 323-328

الأجهزة القلبية الرئوية والكلى

CARDIO-RESPIRATORY AND RENAL SYSTEMS

الأدوية والآليات كولينية الفعل والمُضادة للمُسكارين (المُضادة للفعل الكوليني)

Cholinergic and antimuscarinic (anticholinergic) mechanisms and drugs

• الأدوية المعاكسة للأستيل كولين
- الأدوية المُضادة للمُسكارين

الأدوية كولينية الفعل (مُحاكيات الكولين)

Cholinergic drugs (cholinomimics)

تفعل هذه الأدوية على مُستقبلات الأسيتيل كولين خلف المشبكة (المُستقبلات الكولينية) في جميع مفرات الجسم حيث يكون الأسيتيل كولين ناقلاً عصبيّاً فعلاً. تنبه الانتقال في البداية ثم تُحصّره لاحقاً، وتقوم مثل الأسيتيل كولين بالعمل على المُستقبلات غير المُعَصَّبة التي تُرخي العضلات الملساء الوعائية في الأوعية الدموية المحيطة.

استعمالات الأدوية للكولينية

- من أجل الوهن العضلي الوبيل، في التشخيص (إيدروفونيوم edrophonium) وفي المعالجة (نيوستغمين neostigmine، بيريدوستغمين pyridostigmine، ديستغمين distigmine)
- تنبيه المثانة والأمعاء بعد الجراحة (بيثانيكول bethanechol، كرباكيل carbachol، ديستغمين distigmine)
- تخفيض ضغط بطن العين في الزرق البسيط المزمن (بيلوكاربين pilocarpine)
- توسيع للقصبات عند المصابين بانسداد الجريان الهوائي (إيبراتروبيوم ipratropium، أوكسينتروبيوم oxitropium)
- تحسين الوظيفة المعرفية في داء ألزهايمر (alzheimer's disease ريفاستغمين rivastigmine، دونيبيزيل donepezil)

الملخص

الأسيتيل كولين هو ناقل كيميائي واسع الانتشار في الجسم، يتوسط مجاًلاً واسعاً من التأثيرات الفيزيولوجية. ثمة صنفان متميزان من مستقبلات الأسيتيل كولين التي تتحدد على أساس التفعيل التفضيلي للقلوانيات Alkaloids، النيكوتين (من التبغ) والمُسكارين (من فطر أمانيت مُسكاريا amanita muscaria). تحاكي الأدوية الكولينية (ناهضات الأسيتيل كولين) الأسيتيل كولين في جميع المقرات sites على الرغم من تبدل التوازن بين التأثيرات النيكوتينية والمُسكارينية.

لقد وصفت ناهضات الأسيتيل كولين (مُحصّرات) التي تُحصّر للتأثيرات الشبيهة بالنيكوتين (المُحصّرات العصبية العضلية ومُحصّرات العقدة المُستقلة) في مكان آخر (انظر الفصل 18).

لقد سميت ناهضات الأسيتيل كولين التي تُحصّر التأثيرات الشبيهة بالمُسكارين، مثل الأتروپين Atropine، بأسلوب غير دقيق مُضادات الفعل الكولينية. يفضل هنا مصطلح مُضادة للمُسكارين لأنه الأكثر دقة.

• الأدوية الكولينية

- التصنيف

- مقرات الفعل

- الفارماكولوجيا

- إسترات الكولين

- القلوانيات ذات التأثيرات الكولينية

- مضادات الكولينمثيرات: التسمم بالفسفات العضوية

- اضطرابات النقل العصبية العضلية: الوهن العضلي الوبيل

التصنيف CLASSIFICATION

ذات الفعل المباشر (ناهضات المستقبل)

Direct-acting (receptor agonists)

- تعمل إسترات الكولين (كرباكرول، بينانيكول) في جميع المقرّات بأسلوب شبيه بالأسيتيل كولين، وتقاوم التدرّك بالكولينستيراز. إنّ التأثيرات المُسكارينية بارزة أكثر من النيكوتينية.

- القلوانيات Alkaloids (يلوكارين والمُسكارين) تفعل على نحو انتقائي على العصبونات الكolinية خلف العقدة للأعضاء الإنهائية.

ذات الفعل للامبأثر Indirect-acting

- تثبط مشبطات الكولينستيراز أو مضادات الكولينستيراز (فيزوستغمين physostigmine، نيوستغمين neostigmine، بيريدوستغمين pyridostigmine، ديستغمين distigmine، ريفاستغمين، دونيبيزيل donepezil) الإنزيم الذي يُحرب الأسيتيل كولين، مما يسمح للناقل الداخلي المنشأ أن يستلم ويتيح تأثيرات قويّة.

مقرّات الفعل SITES OF ACTION

• الجهازُ العصبي المُستقل

- (1) القسم اللاودي: العقدة، النهايات خلف العقدة (جميعها)؛
- (2) القسم الودي: العقدة، بعض النهايات خلف العقدة مثل الغدد العرقية sweat.

• الموصل العصبي العضلي Neuromuscular junction

- الجهاز العصبي المركزي
- مقرّات غير مُعصّبة: الأوعية الدموية، وخاصة الشُرينات.

يعدّ الأسيتيل كولين الناقل العصبي في جميع هذه المقرّات، يفعل على المُستقبل خلف المشبكية، فيما عدا معظم الأوعية الدموية التي لا يتعلّق فيها فعل الأدوية الكolinية بالأعصاب الكolinية الموسعة للأوعية. يُنتج أيضاً في الأنسجة التي لا تتعلّق بالنهايات العصبية مثل المشيمة والحلايا الظهارية المُهدبة، حيث يفعل كهرمون (دواء تلقائي) في المُستقبلات الموضعية.

يرد فيما بعد قائمة من التأثيرات الرئيسية التي لا تُحدث جميعها مع كل دواء، ولا تُلاحظ جميعها بالجرعات العلاجية. إنّ أفضل مكان تُشاهد فيه التأثيرات المجموعية العصبية المركزية للأدوية الكolinية هو في حالات التسمم بالكولينستيراز على سبيل المثال. يُناهض الأتروپين جميع آثار الأدوية الكolinية عدا الأنفَعال النيكوتينية في العقدة المُستقلة والموصل العصبي العضلي إذ يمتلك تأثيرات مُضادة للمُسكارين ولكن ليس للنيكوتين (انظر أدناه).

الفارماكولوجيا PHARMACOLOGY

الجهازُ العصبي المُستقل

Autonomic nervous system

القسم اللاودي Parasympathetic division إنّ تنبيه المُستقبلات الكolinية في العقدة المُستقلة وفي النهايات خلف العقدة أكثر ما يُصيب الأعضاء التالية:

العين: يحدث تقبض الحدقة وتشنج العضلة الهدبية بحيث تطابق العين الرؤية للقرب. ينخفض ضغط باطن العين الذي يمكن أن يحجم عن توسع الأوعية إلى نقطة يمكن فيها لسائل باطن العين أن يعبر إلى الدم.

الغدد الخارجيّة الإفراز: يزداد بوضوح إفراز الغدد اللعابية، والدمعية، والقصبية، والعرقية. تكون الأخيرة كolinية الفعل، على الرغم من الجزء التشريحي للجهاز الودي. القلب: يحدث بطء قلبي مع إحصار أذيني بطيني ويتوقف القلب أخيراً.

القصبات: تسبب تضيقاً قصبياً وفرط إفراز قد يكون خطيراً عند الأشخاص الربويين، لذلك يجب احتساب الأدوية الكolinية الفعل قدر الإمكان.

المعى: يزداد النشاط الحركي وقد يسبب الألم المغص. وينخفض توتر المصبرات الذي قد يسبب التبرزتى (المصرة الشرجية) أو القلس الحمصي (المصرة المريئية). المثانة والحالبين: يتقلصان والأدوية تعزز التبول.

القسم الودي Sympathetic division. تنبيه فقط العقدة، والأعصاب الكolinية الفعل في لب الكظر. تتخلّب هذه

alkaloid القلواى (مُسكارينية).

إسترات الكولين CHOLINE ESTERS

الأسيتيل كولين Acetylcholine

لما كان الأسيتيل كولين يمتلك أهمية كبيرة في الجسم فليس من المدهش القيام بمحاولات عديدة لاستعماله في المداواة. لكن مادة كهذه تمتلك صروباً ضحمة من التأثيرات وتتخرب بسرعة في الجسم ربما لا تكون مفيدة عندما تعطى بأسلوب مجموعي، وكما هو موضح في تاريخ الطب النفسي.

حقن الأسيتيل كولين بالبده وريدياً كعلاج للاختلاج في عام 1939، وذلك بترقع ميرر أن الثوب ستكون مسؤولة عن الكسور بدرجة أقل مما هو عن التشنجات التالية لمعالجة بالليتايزول Leptazol. كانت معدلات الشفاء أكثر من 80% في حالات ذهانية مختلفة. وقد بدأ الحماس يتناقص عندما وجد أن الثوبات كانت نتيجة عور الأكسيجين الناتج عن السكتة القلبية وليس نتيجة التأثيرات الدوائية على الدماغ¹.

يوصح الوصف التالي ذلك:

في التواسي التالية للحقن (والذي أعطي بالسرعة الممكنة، لتجنب التخريب الكلي في الدم) انتصب المريض وسحب ركبتيه للأعلى نحو الصدر، وثسى ذراعيه وحسى رأسه للأمام وكان هنالك سعال حاف متكرر مترافق أحياناً مع بينغ وكان البلع صعباً مترافقاً مع إمكانية سماع أصوات دمدمة قمعية عالية، وكان التنفس جهدياً وغير منظم. وأما السعال فكان يخف عندما يستلقي المريض في السرير. كان النبض الشعاعي القمي صفراً في التواسي الأربعة التالية للحقن ودخل المريض في غيبوبة وأصبحت الحدقتان متوسعتين والمنعكسات العميقة مفرطة النشاط وأصيب المريض خلال 45 ثانية بنشج ظهري مع انقطاع نفس عصب، وكان الدماغ والعرق والخراخر بارزة. تناقصت المنعكسات العميقة، ارتقى المريض بعد ذلك وتمدد في السرير بهلوه مع ركام رطب ورمادي. كان التوهج في الوجه واضحاً مع عودة النبض خلال 90 ثانية، وارتفع معدل التنفس وعاد الوعي خلال 125 ثانية.

يمكن للمرضى في بعض الحالات أن يتولوا ولكن لا يتعطلون ويميلون للتمدد في السرير بهلوه بعد المعالجة، ولكن

التأثيرات على تأثيرات الجهاز اللاودي وتكون واضحة وشائعة في حال إعطاء الأتروبين لإحصار الأخير، إذ يتسرع القلب، وتنضيق الأوعية ويرتفع ضغط الدم.

الموصل العصبي العضلي (الإرادي)

Neuromuscular (voluntary) junction

يمتلك الموصل العصبي العضلي نهاية عصبية كولينية المفعول ويتنشط أيضاً بالكولينستراز الذي يسمح للأسيتيل كولين بالاستدامة، مسبباً ارتخافاً حُرمياً عضلياً. يؤدي التفعيل المطول لإحصار ثانوي عصبي عضلي مزيل للاستقطاب.

الجهاز العصبي المركزي Central Nervous system

عادة ما يتبع التبيه الإحهاد ولكن الاستلاف بين الأدوية كبيراً وربما ينجم عن الفرق في النفوذية إلى الجهاز العصبي المركزي. تُحدث الجرعة المفرطة استنارة نفسية، مع تخليط وتلمل، وأرق (مع كوايس عند النوم)، ورُعاش وتحدث أحياناً احتلاجات وغيبوبة.

الأوعية الدموية Blood vessels

تمة تبيه للنهايات العصبية الموسعة للأوعية الكولينية المفعول بالإضافة إلى فعل مُوسع أهم في الشُرينات والشُعيرات من خلال المُستقبلات غير المُعصبة. تزيد مضادات الكولينستراز الأسيتيل كولين الذي يوجد في الجُدر الوعائية للأعصاب على نحو مُستقل.

التأثيرات النيكوتينية والمُسكارينية

Nicotinic and muscarinic effects

وضع هنري دل Henry Dale التقسيم الوظيفي الذي بقي طريقة صامدة ومفيدة لتصنيف التأثيرات الكولينية المفعول للأدوية. لاحظ أن أفعال الأسيتيل كولين والمواد ذات التأثيرات الشبيهة بالأسيتيل كولين في العقد المُستقلة والموصل العصبي العضلي (الموجودة في نهاية الأعصاب الكولينية الناشئة ضمن الجهاز العصبي المركزي) تحاكي التأثيرات المنبهة للنيكوتين (نيكوتينية). وبطريقة أخرى، فإن الأفعال في النهايات الكولينية حلف العقدية (النهايات اللاودية مع الأعصاب الودية الكولينية المفعول في الغدد العرقية) والمُستقبلات غير المُعصبة في الأوعية الدموية تشبه المُسكارين

¹ Harris M et al 1943 Archives of Neurology and Psychiatry 50: 304

يمنع معظم المرضى إعادة المعالجة².

أن يكون البوبريون أكثر فعالية من اللطخات⁴ النيكوتينية (راجع الفصل 10).

إسترات الكولين الأخرى

OTHER CHOLINE ESTERS

الكرباكول Carbachol لا يتخرب بالكولينستيراز وتكون تأثيراته أوضح على المثانة والسبيل المعدي المعوي لذا فإن الدواء قد يستخدم لينبه هذه الأعضاء كما هو الحال بعد الجراحة. يتناقص هذا الاستعمال (وكذلك البيثانيكول Bethanechol، أدناه) و، على سبيل المثال، تفضل القنطرة في حالة وهن المثانة. يمكن أن يعطى الكرباكول فمياً لأنه ثابت في الأمعاء وهو خطير جداً إذا أعطي وريدياً، ولكنه قد يكون مأموناً إذا أعطي تحت الجلد.

البيثانيكول Bethanechol يشبه الكرباكول في تأثيراته ولكن مفعوله أقل بحوالي 10 مرات (فهو يختلف بمجموعة β ميثيل المفردة) ولا يملك تأثيرات نيكوتينية معقدة بالجرعات السريرية.

قلوانيات ذات تأثيرات كولينية

ALKALOIDS WITH CHOLINERGIC EFFECTS

النيكوتين Nicotine (راجع الفصل 10) هو دواء اجتماعي يستخدم طيباً كمساعد على إيقاف معاقرة التبغ وهو متاح إما كصمغ (علك) للمضغ أو لطخات patches جلدية أو للاستنشاق، تعطي هذه الأشكال جرعات أقل من النيكوتين مما تعطيه السجائر ويبدو أنها مأمونة للمصابين بمرض قلبي إقفاري. إن اللطخات أفضل تحملاً على نحو طفيف من الصمغ لأنها تطلق النيكوتين بتراز أكثر تعوراً يعتمد على المدى الذي مضغت به وعلى الباهاء pH اللعابي الذي يتأثر بدوره بشرب القهوة والمشروبات الكربوناتية carbonated drinks. تبين أن المعالجة بالنيكوتين أكثر فعالية بمرتين تقريباً من المعالجة بالغفل في تحصيل سحب ثابت من التدخين (18% مقابل 11% في مراجعة واحدة)³ تفيد المعالجة أكثر إذا استخدمت كمساعد وليس كبديل عن النصح المستمر. يمكن

البيلوكارين Pilocarpine، من النباتات الأمريكية الجنوبية (المبلودة، بيلوقربوس) التي تؤثر بطريقة مباشرة على الأعضاء الانتهازية المعصبة بالأعصاب خلف العقدة (الجهاز نظير الودي إضافة للغدد العرقية) وتخرض ثم تحمداً أيضاً الجهاز العصبي المركزي. كثيراً ما يستخدم البيلوكارين سريرياً في تخفيض ضغط باطن العين في الزرق البسيط كمساعد لمُحصر بيتا β الموضعي؛ حيث يقبض الحدقة، ويفتح مكان نرح الأتنية في شبكة الترياق trabecular network ويحسن تدفق الخلط اللائي aqueous humour. يتوفر البيلوكارين الفموي لمعالجة حفاف الفم في متلازمة شوغرن Sjogren's Syndrome أو بعد تشيع أورام الرأس والرقبة. يعدّ التعرق التأثير الجانبى الأشيع، أما التأثيرات الجانبية القلبية فلم تقيّم بعد.

أريكولين Arecoline هو قلواني موجود في جوز التنبول betel nut، بمضغ على نطاق واسع في جميع أنحاء الهند وجنوب شرق آسيا، ومن المرجح أن الريفون في الصمغ يوفر الباهاء القلوي الضروري لتكبير الامتصاص الشدقي، ويعطي هذا الدواء تأثيراً شحمياً euphoric حقيقياً مثل كثير من القلوانيات المحاكية للودي.

المُسكارين Muscarine ليس له استخدام علاجي ولكن له أهمية دوائية، ويوجد بكميات ضئيلة في فطر (أمانيتا مُسكاريا) (غاريتون الدباب) المسمى بذلك لقدرته على قتل الذبابة المنزلية، وسمي كذلك إذ كان يُعتقد أنه مبيد حشري لكنه غير سام نسبياً على الدباب (في الإعطاء الفموي). وربما تحوي الفطريات مواد مضادة للمُسكارين واهضات لمستقبلات GABA مثل (الموسيمول Moscimol) بكميات كافية لتكون ذات مفعول نفسي عند الإنسان.

يظهر التسمم بهذا الفطر مع التأثيرات المضادة للمُسكارينية الكولينية أو مع التأثيرات الغابية GABAergic، وجميعها تملك تأثيرات عصبية مركزية. والحمد لله فإن التسمم بالأمانيتا

² Cohen L H et al 1944 Archives of Neurology and Psychiatry 51: 171

³ نشرة الدواء والمداواة 1999، 37 (يوليو/تموز) (July issue).

⁴ Jorenby D E et al 1999 New England Journal of Medicine 340: 685-692

مسكاريا قلماً يكون خطراً. ثمة أنواع من *Inocybe* تحوي كميات كبيرة من المسكارين (راجع الفصل 9). يمكن رؤية المدى الذي يذهب به الإنسان في غُطْل كيمَاوية chemical vacations عندما تكون الحياة قاسية لدى سكان شرق سيبريا الذين يستخدمون أمانيتا مُسكاريا للترفيه بسبب تأثيراتها المنبهة الدماغية، وهم مهوون على ما يبدو لتحمل التأثيرات المستقلة (اللاإرادية) للهروب سريعاً من الواقع. كانت هذه الفطريات نادرة في الشتاء وقد اكتشف المحبون المقتصدون ذلك بشرب البول الخاص بهم واستطاعوا بذلك أن يطيلوا فترة سكرهم، وفي بعض حالات المزاج العالي فإن الشخص السكران يمكن أن يقدم بوله للآخرين كعلاج.

مضادات الكولينستيراز ANTICHOLINESTERASES

ثمة إنزيم في نهاية الأعصاب الكولينية والكريات الحمر يُحرب الأسيتيل كولين بصفة خاصة وهو (كولينستيراز حقيقي) أو أسيتيل كولينستيراز. توجد إنزيمات إستيرية أخرى في النسج المختلفة ولاسيما البلازما، وهي ليست نوعية للأسيتيل كولين لكنها تخرب أيضاً إسترات أخرى مثل الساكساميثونيوم، والبروكاين، والكوكاين، والماموتيرول الذي هو طليعة دوائية تُحلمه إلى التروتالين. يمكن أن تسمى هذه إنزيمات كولينستيراز كاذبة أو غير نوعية. تستخدم المواد الكيميائية التي تعطل هذه الإنزيمات الإستيرية (مضادات الكولينستيراز) في الطب والزراعة كمبيدة للهوام. فهي تعمل عن طريق السماح بالتخليق الطبيعي للأسيتيل كولين فيتراكم بدلاً من تركه ليتحرب. تعزى تأثيراتها الكاملة إلى هذا التراكم في الجهاز العصبي المركزي والموصلات العصبية العضلية، والعقد المستقلة، والنهايات العصبية الكolinية حله، العقدة (الموجودة بالأساس في الجهاز العصبي للنظير الودي)، وفي حدر الأوعية الدموية، حيث يقوم الأسيتيل كولين بدور نظير صماوي paracrine role غير مترابط بالضرورة مع النهايات العصبية. يعاكس بعض هذه التأثيرات بعضها الآخر، مثلاً، سيكون تأثير مصاد الكولينستيراز على القلب محصلة لتثبيته العقد الودية ومعاكسة التأثير الناتج عن تثبيته العقد اللاودية

(البهيمية) والنهايات العصبية حلف العقدة.

فيزوستغمين Physostigmine قلواني يستخرج من بذور فولة كالابار calabar bean في غرب أفريقية (بقلة كالابار) وقد استخدم لفترة طويلة كسلاح وكسم للتعذيب⁵ ويستمر تأثيره لساعات قليلة. واستخدم الفيزوستغمين كذلك مع البيلوكارين لتخفيف ضغط باطن العين، وقد تبين أن له نجاعة في تحسين الوظائف المعرفية في الخرف من غُطْل ألزهايمر.

النيوستغمين Neostigmine عمره النصفي ساعتان، وهو مضاد كولينستيراز تخلفي قابل للعكس، وظائفه سائدة في الموصِل العصبي العضلي والسبيل الهضمي والجهاز القلبي الوعائي والعين، ولذا يستخدم كثيراً في الوهن العضلي الريبيل، وفي تثبيته الأمعاء والثانة بعد الجراحة⁶، وأيضاً كدرياق antidote لينافس العوامل المحصورة العصبية العضلية. يكون النيوستغمين فعالاً بالطريق القموي وبالحقن (عادة تحت الجلد)، وقد تستخدم الجرعات العالية في الوهن العضلي الريبيل بالتزامن غالباً مع الأتروپين لإنقاص التأثيرات المسكارينية غير المرغوبة.

بيريدوستغمين Pyridostigmine مشابه للنيوستغمين وله تأثير أقل قدرة لأنه أبطأ في البدء وأطول قليلاً في المدة، وقد يكون له تأثيرات حشوية أقل، ويستخدم في الوهن العضلي الريبيل.

ديستغمين Distigmine وهو بيريدوستغمين متغاير (جزئتان مرتبطتان كما يشير إليه الاسم).

إيدروفونيوم Edrophonium يتعلق بنويماً باليوسغمين، وتعد تأثيراته مُحْتَصَرَة وتأثيراته المستقلة ضئيلة، ما عدا الجرعات العالية منه. يستعمل هذا الدواء في تشخيص الرهن العضلي الريبيل، ولتفريق نوبة الوهن العضلي (الناجمة عن عدم كفاية المعالجة بمضادات الكولينستيراز أو المرض الوعيمي) عن

⁵ لإظهار أنه مذهب أو بريء بحسب فيما إذا مات المتهم أو عاش بعد جرعة قضائية judicial dose. تمتلك هذه الممارسة ميرة العقاب المتواقت (الآسي) لاندب المرتكب

⁶ Ponc R J et al 1999 New England Journal of Medicine 341: 137-141

يحتاج إتمام هذه العملية لأسابيع على الرغم من أن الشفاء السريري يكون واضحاً خلال أيام. تواجه حالات التسمم الحاد عادة خارج الممارسة العلاجية كما في الزراعة والصناعة أو حوادث النقل. وقد طورت المواد المستخدمة في هذا النمط واستخدمت في الحروب، خاصة عوامل 3G و GD (Soman)، GB (Sarin)، GA (Tabun). والمسماء أيضاً بـغاز الأعصاب nerve gas وتعد في الحقيقة سواحل طائرة تيسر استعمالها⁸. وعندما يوجد اختطار معروف للتعرض، فإن الاستخدام المسبق للبريدوستغمين، الذي يشغل الكولينستيراز بأسلوب عكوس لبضع ساعات (الشيطان الأصغر)، يحميها بأسلوب تنافسي من وصول عامل الحرب warfare agent (الشيطان الأكبر) إليها؛ فالجنود الذين يتوقعون هجوماً يجب أن يزودوا بحقن معبأة مسبقاً (من التصميم نفسه، كالإيبين Eipen لتوليد الأدرينالين) كمعالجة دريائية antidote (انظر أدناه). تمتص عوامل الفسفات العضوية عبر الجلد والسييل المعدي المعوي وبالاستنشاق. ويعتمد التشخيص على ملاحظة الجزء الأساسي العام من قائمة الأفعال اللاحقة.

الملامح النموذجية Typical features للتسمم الحاد تكتنف السيل المعدي المعوي (الإعاب، القيء، المغص البطنى، الإسهال، التبرز غير الإرادي)، والجهاز التنفسي (نثر قصبي، تضيق قصبي، سعال، أزيز، زلة)، والجهاز القلبي الوعائي (بطء القلب)، والجهاز البولي التناسلي (تبول لا إرادي)، والجلد (تقرق)، والجهاز الميكلي (ضعف عضلي، نقصان)، والجهاز العصبي (تقبض حدة، قلق، صداع، احتلاجات، شلل تنفسي). يحجم الموت عن توليفة من الأفعال في الجهاز العصبي المركزي من شلل العضلات التنفسية بواسطة إحصار عصبي عصلي ثم زوال استقطاب عيطي وإفراق قصبي مفرط وتضيق مسبب للفشل التنفسي، وقد أوصح فتح الجثة كثرة وجود اغلاف اللفائمي ileal intussusception.

⁸ ثمة حالات رئيسية، في الأرملة الأخيرة، من الإستعمال صد السكان من قبل الهيئات العسكرية والإرهابية (في الميدان وفي نظام النحر تحت الأرض

(underground transport system).

النوبة الكولينية (الناجمة عن عدم فرط المعالجة بمضادات الكولينستيراز). يحسن ضعف الوهن العضلي كثيراً بالإيندروفونيوم بينما يتفاهم الضعف الكولينسي لكن يعد هذا التأثير عابراً إذ إن فعل 3 ميلي غرام وريدياً يفقد خلال 5 دقائق.

كرباريل Carbaryl (carbaril) هو مضاد كولينستيراز آخر كرباموليستي carbamoylating قابل للعكس، يشبه النيوستغمين كثيراً في فعله. وقد استخدم كثيراً كمبيد حشرات في الحدائق، أما سريراً فقد استخدم لقتل قمل الرأس والجلد. تفتقر الحشرات الحساسة إلى الكريات الحمراء الغنية بالكولينستيراز، وتموت نتيجة لتراكم الأسيتيل كولين في الموصل المشبكية لجهازها العصبي المركزي. يمكن الاستخدام الفعال والمأمون عند البشر لأننا نملك الكولينستيراز، وكذلك فإن امتصاص الكرباريل محدود جداً بعد التطبيق الموضعي. يعد الملاثيون Malathion مضاد كولينستيراز فعال في الجرب، وقمل الرأس والعانة. أما الاستعمال الأحدث للأدوية المصادة لكولينستيراز فهو لتحسين الوظائف المعرفية لدى المصابين بداء ألزهايمر، بينما ترتبط درجة الخرف وكثافة اللويحات الشوانية amyloid plaque باعتلال وظيفة الدماغ الكولينية. إن الدونيزيل Donepezil والريفاستغمين rivastigmine⁷ مرحضان في المملكة المتحدة لهذا الاستطباب، وكلاهما فعال بالطريق الفموي ويعبران الحائل الدموي الدماغى بسهولة (راجع الفصل 20).

التسمم بمضادات الكولينستيراز

Anticholinesterase poisoning

كانت مضادات الكولينستيراز التي استعملت في المداواة غالباً من نمط الكربامات carbamate التي تعمل عن طريق تعطيل الكولينستيراز بأسلوب عكوس ولساعات قليلة فقط. ويتباين ذلك بوصوح بالتبسيط الطويل الأمد المحدث بالمشيطات من نمط الفسفات العضوية (OP). يكون الشيط في الممارسة طويلاً جداً، لذا فإن الشفاء السريري من التعرض للفسفات العضوية عادة ما يكون معتمداً على تخليق إنزيم جديد. ربما

قد تتطور المتلازمة المتوسطة *intermediate syndrome* على نحو نموذجي ومتواتر تماماً بعد 1 - 4 أيام من زوال الأعراض بعد التعرض الحاد، تتميز هذه المتلازمة بالطرف الرخو الدانسي والذي ربما يعكس نخراً عضلياً. يظهر وبعد فترة 2 - 4 أسابيع عند بعض الأشخاص المعرضين اعتلال عصبي متأخر مع اعتلال حسي حركي غالباً في الأطراف السفلية. ومطالعة التأثيرات المرمية (عياً معرفة دقيقة، واعتلالاً عصبياً محيطياً) نجد نكساً تالياً للتعرض لجرعة منخفضة كما في استخدام المُسفات العضوية، أي sheep dip، الذي يستمر ليكون موضوع الاستقصاء، لكن لا يوجد حتى الآن برهان حازم.

المعالجة Treatment. بسبب إن الطرف الشائع للتسمم العارض هو التعرض لبخاخ مبيد الموم pesticide أو انسكابه، فيجب أن تنزع الملابس الملوثة ويغسل الجلد. ولا بد من غسل المعدة إذا ابتلعت أي سادة، ويجب أن يأخذ المرافقون حذرهم ويتأكدوا أنهم غير ملوثين.

• **الأثرويين Atropine** بعد ركناً أساسياً في المعالجة (2 ميلي غرام عضلياً أو وريدياً) بأسرع ما يمكن، وتعاد كل 60 15 دقيقة حتى جفاف الفم وحتى تزداد ضربات القلب إلى 70 ضربة في الدقيقة مما يشير لكفاية تأثيرها. وربما يتطلب المريض المتسمم حوالي 100 ميلي غرام أو أكثر للتوبة المفردة. يناهض الأثرويين التأثيرات المُسكارينية المحاكية للأودي للتسمم الناجم عن تراكم الأسيتيل كولين فيه النهايات العصبية خلف العقدة (إفراز مفرط وتوسع وعائي)، ولا يؤثر الأثرويين على الإحصار العصبي العضلي النيكوتيني.

• **التهوية الميكانيكية Mechanical ventilation** قد تكون ضرورية لتساعد العضلات التنفسية ويكون الانتباه للمسلك الهوائي بصفة خاصة إجراءً متقدماً للحياة بسبب التضيق القصبي والإفراز المفرط.

• **الديازيبام Diazepam** قد يلزم من أجل الاختلاجات.

• **قطرات الأثرويين العينية Atropine eyedrops** فهي تفرج الصداع المحدث بتقبض الحلقة.

• **الاستنشاق الإنزيمي Enzyme reactivation.** يعطل مبيد الموم المُسفاتسي العضوي (OP) الكولينستراز وذلك بفسفة الإنزيم الفعال على نحو غير عكوس، والمواد التي تستنشط الإنزيم تسرع تخريب الأسيتيل كولين المتراكم، وعلى خلاف الأثرويين، فإنها تملك تأثيرات مضادة للنيكوتين ومضادة للمُسكارين. يجب أن يعطى العامل الأساسي البراليدوكسيم Pralidoxime 1 غرام كل 4 ساعات عضلياً، أو تعطى مخففة بالحقن الوريدي البطيء بحسب حالة المريض. وتكون نجاعته أكبر إذا أعطي خلال 12 ساعة من التسمم ثم يخفّض ببطء، ويكون إنزيم الفسفة أكثر ثباتاً "بالشيخ وتقدم العمر stabilizing by aging". تحسن القدرة العضلية إذا حدث استنشاق هام خلال 30 دقيقة.

التسمم Poisoning الناجم عن مضادات الكولينستراز القابلة للعكس يعالج بالأثرويين معالجة جيدة، وبالدهم العام الضروري؛ يستمر لساعات فقط.

يجب أن يقاس، في حال التسمم بعوامل غير عكوسة، محتوى الكريات الحمراء أو البلازما من الكولينستراز إذا كان ممكناً، للتشخيص ولتحديد متسبب يمكن للشخص المتسمم أن يعود لمهامه (يجب أن يكون هو أو هي راغبين بالقيام بذلك). ولا يوجب السماح بالعودة حتى يزداد الكولينستراز بمقدار 70% عن الطبيعي والذي قد يتأخر عدة أسابيع. يكون الشفاء من المتلازمة المتوسطة واعتلال الأعصاب المتأخر بطيئاً ويعتمد على تجديد regeneration العصبات والأعصاب.

اضطرابات النقل العصبي العضلي

DISORDERS OF NEUROMUSCULAR TRANSMISSION

الوهن العضلي الوبيل Myasthenia gravis

إن النقل المشبكي ضعيف في الموصل العصبي العضلي في الوهن العضلي الوبيل وتتعلق معظم الحالات بالمناعة الذاتية؛ ترتفع لدى 85% من المرضى الأضداد الذاتية مُستقبلة الأسيتيل كولين العضلي. وربما تكون الحالة متغيرة المنشأ hetero-geneous، ومهما يكن، لا يملك حوالي 15% أضداداً أو

يملكون أضداداً لبروتين آخر في الموصل العصبي العضلي (كيناز عضلي نوعي) وقبلما يظهر ذلك مع استعمال البنسيلامين في معالجة التهاب المفصل الروماتويدي.

أدخل النيوستغمين في 1931 لتأثيراته المنبهة على النشاط المعوي، إذ تبين للدكتورة ماري والكر Dr Mary Walker في 1934 أنه منذ غزّي الشلل في الوهن العضلي على نحو خاطئ إلى مادة في الدم مشابهة للكورار فإن النيوستغمين، إيزرين (Eserine) الذي هو مضاد كولنستيراز معروف بمناهضة الكورار، قد يكون نافعا. وقد دوت هذه الملاحظة الهامة في رسالة⁹ قصيرة ومباشرة. بعد ذلك قامت باستخدام النيوستغمين وأظهر منفعة كبيرة عبر الفم. يكون المظهر المفاجئ للمعالجة الفعالة للمرض المزمن غير القابل للعلاج حدثاً مثيراً من أجل ضحاياه دائماً. وقد وصفت مريضة أتر اكتشاف فعل النيوستغمين كما يلي:

"بدأ الوهن العضلي لدي في عام 1925 عندما كنت في الثامنة عشرة من عمري، وقد أصبت لعدة أشهر برؤية مزدوجة وضعف. ووصف جراح عيني لي نظارات مع موشور prism، وسرعان ما بدأت الأعراض المتدرة. (أصبحت أطراي ضعيفة وقد أرسلت إلى طبيب الجهاز العصبي وكانت هذه تجربة مروعة، إذ لم يستطع إيجاد علامات جسمية، موضحاً لي أن أنسي أعاسي من هستيريا وسألني ما الذي يدور في بالي. وعندما أجبتة بصدق أنه لا يوجد شيء باستثناء القلق حول الأعراض التي معي أجاوبني (طفلتني العزيزة: أنا لست أحمق وطلب مني الخروج). ثم أصبحت بحال أسوأ، وكنت أحياناً غير قادرة على التقب في السرير، حتى الأكل والكلام كان صعباً. وفي النهاية قرأ خطيبي الذي كان طالب طب عن الوهن العضلي الويل وشخصت حالتي بأسلوب صحيح في عام 1927. ولم يك ثمة معالجة معروفة في ذلك الوقت، لذا كان هناك أشياء كثيرة تُحرب. فقد كان عندها حُفَن ذهبية من الدرقية وخلاصة الكظر، والليستين، والغليسين، والإيدرين وكان للأخير تأثير طفيف. وأما بعدها وفي فبراير/شباط عام 1935 فقد جاء اليوم الذي سأذكره دائماً، إذ كنت أعيش وحيدة مع ممرضة. كان يوماً من أفضل أيامي وكنت مصطحجة على الصفا sofa بعد شرب الشاي حيث جاء خطيبي متأخراً وهو يقول أن لديه شيئاً

جديداً من أجي ليحربه، كان تفكيري الأول الانزعاج من حقنة أخرى وأملاً كاذباً آخر لكن حضعت للحقنة بحياء تام وحلال بضعة دقائق بدأت أشعر بشيء غريب جداً عندما رفعت ذراعي، وبذلت الجهد الذي اعتدت عليه، فانطلقت في الهواء. وفي كل لحظة حاولت فيها كنت أبالغ على نحو مشوه حتى تعلمت أن أبذل جهداً أقل. كان ذلك رائعاً وعريباً ومخيفاً جداً في البداية، ثم رقصنا مرتين حول السجادة. كان ذلك أول لقاء بالنيوستغمين ومنذ ذلك الحين لم انفصل¹⁰ أبداً.

الإمراض Pathogenesis. تنتج الملامح السريرية للوهن العضلي الويل عن أضداد ذاتية نوعية لمستقبله الأسيتيل كولين النيكوتينية. تعجل هذه الأضداد تقلب المستقبل فتقصر بذلك عمرها النموذجي في غشاء العضلات الهيكلية من حوالي 7 أيام إلى يوم واحد عند المصاب بالوهن العضلي. تسبب هذه العملية نفاداً ملحوظاً للمستقبلات في العضلات الهيكلية لمصاب بالوهن العضلي (حوالي 90%) معللة بذلك قابليته للتعيب. إن الوجود المتكرر لمركب (A1-B8-Dw3 HLA) الخاص بالنمط الفردي haplotype في الوهن العضلي وكذلك فرط التنسج المتزامن أو أورام التوتة يدعم أساس المناعة الذاتية لهذا المرض.

التشخيص Diagnosis. يفرج إعطاء الإيدروفونيوم بأسلوب مثير وعابر (5 دقائق) الضعف العضلي للمصاب بالوهن العضلي، وتستعمل محقنة عملة بحوالي 10 ميلي غرام من الإيدروفونيوم حيث يعطى 2 ميلي غرام وريدياً. وإذا لم يتحسن الوهن خلال 30 ثانية يحقن 8 ميلي غرام المتبقية. كذلك فإن محقنة عملة بالأكتروين يجب أن تكون في السائل لتحصير التأثيرات المستقلة الكولينية الشديدة (الموسكارينية) مثل بطء القلب. يجب أن تقاس أضداد مستقبله الأسيتيل كولين في البلازما حيث يؤكد التشخيص عند وجود عيار مرتفع.

المعالجة Treatment. تكتنف المعالجة كبت المناعة، واستئصال التوتة (عند عدم وجود مضاد استطباب)، وتفرج

¹⁰ Disabilities and how to live with them. Lancet Publications (1952), London

⁹ Walker M B 1934 Lancet 1: 1200

الأعراض بالأدوية.

• **المعالجة الكافية للمناعة immunosuppressive** توجه
للتخلص من الأضداد الذاتية لمستقبلية الأسيتيل كولين.
يسبب البريدنيرونولون تحسناً أو هدأة في 80% من الحالات،
ويجب أن تزداد الجرعة ببطء باستخدام نظام يومي متناوب
حتى الوصول إلى الكمية الأدنى الفعالة، وربما يأخذ
تحسين كبت المناعة أسابيع عديدة، وقد يستخدم الآزاثيوبرين
Azathioprine كعامل توفير للستيروئيد. يعد البريدنيرونولون
فعالاً في الوهن العضلي العيني بسبب تفاوته في
الاستجابة العسيرة لاستئصال التوتة أو الأدوية المضادة
للكولينسترياز. تستجيب بعض الحالات الوحيدة والحادة
بصعوبة للبريدنيرونولون مع الآزاثيوبرين، إن فسادة البلازما
المتقطعة أو إعطاء الغلوبولين المناعي وريدياً (لنزاع
الأضداد الدورانية المضادة للمستقبلية) يمكن أن تقدم تفرجاً
شديداً قصير الأمد في هذه الحالات.

• **استئصال التوتة Thymectomy** يجب أن تُعرض على أولئك
الذين يعانون من وهر عضلي وبل معمم وبأعمار تقل عن
40 سنة عندما تسمح الحالة السريرية، وما لم يكن هناك
موانع قوية للجراحة. تستفيد معظم الحالات، وقد لا يستمر
حوالي 25% بالمعالجة الدوائية، ويجب أن يباشر باستئصال
التوتة عند كل المصابين بالوهن العضلي ممن لديهم ورم
توتسي، ولكن السبب الرئيسي هو لمس الارتشاح الموضعي
لأن هذا الإجراء ذو احتمال قليل لتفريغ الوهن العضلي.

• **يقل استخدام المعالجة بالأدوية الودية symptomatics**،
وتكون غايتها زيادة تركيز الأسيتيل كولين في الوصل
العصبي العضلي مع الأدوية المضادة للكولينسترياز. وعادة
ما يكون البريدنيرونولون الركن الأساسي، الابداء بحوالي
60 ميلي غرام عن طريق الفم كل 4 ساعات. وهو مفضل
لأن فعله أسهل من النيوستغمين ولكن الأخير أسرع في بدء
التأثير، وهذه الميزة يمكن إعطاؤه في الصباح لجعل المريض
يتحرك.

قد يعطى الدواء حقناً إذا أدى الشلل البصلي إلى صعوبة
في البلع، ويجب أن تضاف الأدوية المضادة للمُسكارين مثل

البروبانثيلين Propantheline (15 - 30 ميلي غرام ثلاث مرات
يومية) إذا كانت التأثيرات المُسكارينية مزعجة.

يمكن للجرعات المفرطة مع مضاد الكولينسترياز بالتأكد
أن تسيء للضعف العضلي في الوهن العضلي إذا كان تراكم
الأسيتيل كولين في الموصل العصبي العضلي كافياً ليسبب
حصاراً مزيلاً للاستقطاب (نوبة كولينية). لا بد أن نميز هذا
النمط من الضعف العضلي عن سترات exacerbation المرض
نفسه (نوبة الوهن العضلي). يمكن للمعضلة dilemma أن تبرا
بجرعة اختبار من الإيدروفونيوم الذي يفرج نوبة الوهن
العضلي لكنه يسيء إلى التوتة الكولينية. قد تكون الأخيرة
شديدة بما يكفي لتؤثر فشلاً تفسياً، ويجب أن تكون هناك
محاولة بوجود تسهيلات الإنعاش الكامل فقط ويجب أن تكون
التهوية الميكانيكية في المتناول.

يجب أن تعالج التوتة الكولينية بسحب كل مداواة بمضادات
الكولينسترياز، والتهوية الميكانيكية إذا تطلب الأمر، والأتروبين
الوريدي من أجل التأثيرات المُسكارينية للجرعة المفرطة. يعد
الإحصار العصبي العضلي تأثيراً نيكوتينياً لى يتعبر
بالأتروبين، ويمكن أن تعالج نوبة الوهن العضلي المقاومة
بسحب الأدوية والتهوية الميكانيكية لأيام قليلة وقد تكون
فسادة البلازما plasmapheresis أو إعطاء الغلوبولين المناعي
وريدياً مفيداً لنزاع الأضداد المضادة للمستقبلية (انظر أملاء).

متلازمة إيتون لامبرت Lambert-Eaton syndrome

هي متلازمة منفصلة عن الوهن العضلي الوبيل، إذ إن
الأعراض الشبيهة بالوهن العضلي الوبيل قد تحدث بالمشاركة
مع السرطانة التي تكون في 60% من المرضى من نوع
سرطانة الرئة الصغيرة الخلايا، ويكون العيب في هذه الحالة
قبل المشبك presynaptic مع عور في إطلاق الأسيتيل كولين
ناتج عن أضداد موجهة ضد قنوات الكالسيوم القوطية ذات
الأبواب نمط L.

لا يستجيب المصابون بمتلازمة إيتون لامبرت عادة بدرجة
جيدة لمضادات الكولينسترياز. يزيد دواء 3, 4 ثنائي أمين
بيريدن (3,4-DAP) تحرر الناقل العصبي ويزيد كذلك
كمون الفعل (بإحصار مؤصلية البوتاسيوم)؛ تعود هذه الأفعال

روماتويدي تشكيل أضداد لمستقبل الأسيتيل كولين، ويسبب ملازمة يتعذر تغييرها عن تفاح الوهن العضلي الوبيل. يحدث الشفاء التلقائي في حوالي ثلثي الحالات عندما يسحب البسليامين. قد يُعرض الفنتوين أو يفاقم الوهن العضلي الوبيل أو متلازمة الوهن العضلي في حالات نادرة، ربما بإخاد إطلاقه للأسيتيل كولين.

قد يسبب الليثيوم اختلالاً في النقل العصبي العضلي قبل المشبك presynaptic باستبدال أيونات الصوديوم في النهايات العصبية.

الأدوية التي تُعكس الأسيتيل كولين

Drugs which oppose acetylcholine

يمكن أن تقسم هذه الأدوية إلى:

الأدوية المضادة للمُسكارين Antimuscarinic drugs

وهي تفعل على نحر أساسي في نهايات العصبية الكولينية خلف العقدة، كما في الأدوية ذات العلاقة بالأثروبين (راجع الشكل 1.21، المرق 2). يمكن أن تقسم المستقبلات المُسكارينية وفقاً لقراتها الرئيسية في الدماغ والخلايا الجدارية المعدية (M_1)؛ القلب (M_2)، الخلايا الملساء الغدية (M_3). وكما في معظم المستقبلات فإن الأساس الجزيئي للنميطات قد حدد مع اثنين من النميطات النسيجية الأخرى (M_4 و M_5) التي لم توصف نظائرها الوظيفية بعد.

الأدوية المضادة النيكوتينية Antinicotinic drugs

أدوية الاحصار العقدية (راجع الشكل 1.21، المرق 1) (راجع الفصل 24).

أدوية الاحصار العصبية العضلية (راجع الشكل 1.21، المرق 5) (راجع الفصل 18).

الأدوية المضادة للمُسكارين

ANTIMUSCARINIC DRUGS

يعد الأثروبين الدواء النموذجي الأساسي لهذه المجموعة وسوف يوصف أولاً. ستذكر العوامل الأخرى فقط في حال اختلافها عن الأثروبين، وكلها تفعل كمنهضات غير انتقائية

إلى تأثير استشاري غير نوعي وتعطي منفعة على الجهاز الكولينسي. يجب أن يؤخذ الدواء عن طريق الفم 4 - 5 مرات يومياً. قد تحدث تأثيرات ضائرة ناتجة عن استشارة الجهاز العصبي المركزي (أرق، نوب صرعية). إن 3 - 4 ثنائي أمين بيريدس هو مثال عن دواء يتيم بدون رخصة ويتاح إنتاجه في المملكة المتحدة لاستعمال مرضى معروفين، من قبل الصيدليات الاختصاصية.

اضطرابات النقل العصبي العضلي المُخَرَّضة بالدواء

Drugs-induced disorders of neuromuscular transmission

يملك عدة أدوية، ما عدا عوامل الإحصار العصبية العضلية المستخدمة في التخدير، أفعالاً تضر بالنقل العصبي العضلي، وتسبب في الظروف الملائمة ظهور ما يلي:

- الخمود النفسى التالي للحراحة عند الأشخاص الذين يكون لديهم النقل العصبي العضلي طبيعياً.
- تفاقم الوهن العضلي الوبيل أو انكشافه.
- متلازمة الوهن العضلي الخروضة بالدواء.

وتتضمن هذه الأدوية ما يلي:

مضادات الميكروبات Antimicrobials. ربما تسبب

الأميوجليكوريدات (نيومايسين، ستربتومايسين، جتامايسين)، وعديدات الببتيد (كوليستيمات الصوديوم، بوليمكسين B) وربما أيضاً الكينولونات مثل (السيبروفلوكساسين) صعوبة تنفس تالية للحراحة إذا تم تسيلها instilled داخل الأحواف الصفاقية أو الجنبية. ويبدو أن المضادات الحيوية تتدخل بتحرر الأسيتيل كولين، ولأنها تملك أثراً تنافسياً مشابهاً للكورار على مستقبله الأسيتيل كولين.

الأدوية القلبية الوعائية Cardiovascular drugs.

تتداخل الأدوية التي تملك خصائص تخديرية موضعية (كينيدن، بروكاين أميد، لغنوكاين، ليدوكاين)، وبعض مُحصرات بيتا (بروبرانولول، أوكسبريولول) مع إطلاق الأسيتيل كولين وربما تُفاقم الوهن العضلي الوبيل أو تكشفه.

أدوية أخرى Other drugs. يسبب البسليامين penici-

llamine لبعض المرضى، خاصة المصابين بالتهاب مفص

وتناقسية لنميطات المستقبلات المسكارينية المختلفة (3 - M1).
الأثروبين هو أمين ثالثي بسيط، بينما نعد بعض المركبات الأخرى (راجع الملخص) مركبات نتروجين رباعي. إن التعديل ضروري إذ يعوي فاعلية مضادات المسكارين في الأمعاء يُشارك بتأثيرات خاصة عقدية وينقص النفاذ للجهاز العصبي المركزي.

الأثروبين Atropine

يعد الأثروبين قلوانياً من البلادونا المميته (بلادونا اللقاح *Atropa belladonna*)¹¹، عادة ما تكون تأثيرات الأثروبين مثبطة لكنه يبنه الجهاز العصبي المركزي بالجرعات العالية (راجع التسمم أدناه). ويحصر الأثروبين أيضاً التأثيرات المسكارينية للأدوية الكولينية المحقونة سواء المحيطية أم في الجهاز العصبي المركزي. تُدرج فيما بعد الأفعال الهامة سريرياً للأثروبين على النهايات النظرية الودية خلف العقد، والتي غالباً ما تعاكس التأثيرات المنشطة على الجهاز اللاودي الناتجة عن الأدوية الكولينية.

الغدد الخارجية الإفراز *Exocrine glands*. تُنقص جميع المفرزات ما عدا اللبن. يشيع جفاف الفم والعين. وينقص إفراز الحمض المعدي وينقص الححم الإجمالي للإفراز المعدي أيضاً، قد يتبدل الناهاء pH قليلاً، ويتشبط التعرق (تعصيب ودي لكنه يطلق الأسبيل كولين)، وتنقص الإفرازات القصبية وقد تصبح لزجة، وقد يكون هذا من المساوي حيث يصبح نزح الإفراز بالسعال والعلل الهدبي أقل فعالية.

العضلات الملساء *Smooth muscle* ترتخي. ثمة تناقص في التوتر والتمعج في السبيل المعدي المعوي. وينقص التشنج العضلي في السبيل المعوي المُحرَض بالمورفين، لكن لا يتأثر

مثل هذا التشنج في السبيل الصفراوي بوضوح. يُرحي الأثروبين العضلات القصبية، ويعد هذا تأثيراً مفيداً عند بعض الربوئين. يصبح البول بطيئاً وقد يُحرَض الاحتباس البولي ولاسيما عند وجود ضخامة بروتاتة موجودة مسبقاً.

التأثيرات العينية *Ocular Effects*. يحدث توسع الحدقة مع ارتفاع ضغط باطن العين في العينين مما يؤهب لحدوث زرق *glaucoma* ضيق الزاوية. وهذا يعود إلى القرحة المتوسعة مما يحصر نزح سوائل باطن العين من زاوية غرفة العين الأمامية. ولذا قد تُحرص نوبة الزرق. لا يوجد تأثير هام على الضغط في العيون الطبيعية، تصاب العضلات الهدبية بالشلل لذلك تُطابق العين للرؤية البعيدة. قد لا تُسترجع المنعكسات الحدقية لمدة أسبوعين بعد المعالجة بالأثروبين *atropinisation*. قد يؤدي استعمال الأثروبين إلى حدقتين¹² غير متساويتين الحجم وغير مستحيتين.

الجهاز القلبي الوعائي *Cardiovascular system*. ينقص الأثروبين من التأثيرات المقوية المبهمة *vagal*، ولذا يزيد سرعة القلب، ويمس التوصيل في حزمة هيس *His*، تلاحظ هذه التأثيرات بدرجة أقل عند المستن الذين لديهم تقو مبهمي قليل. قد تزيد المعالجة الكاملة بالأثروبين معدل ضربات القلب حوالي 30 ضربة/الدقيقة عند الشخص الفتى لكنها تملك تأثيراً صغيراً عند المسن. قد يسبب تنبيه المبهم العابر على الأرجح في الجهاز العصبي المركزي تباطؤ القلب كما لو أعطى الأثروبين وريدياً مع البيوستيمين وتراكم الأثر الناتج عن الدوائين.

¹² كان طبيب يعمل في حديقة بيته الزجاجي، عندما ألد بوجود تخيم للرؤية في عيه السرى ونوسحت الحدقة على نحر عباسي *grossly* مثل المعص العيزيائي في كشف السبب ثم عادت الحدقة تدريجياً وعى نحو عموي إلى الطبيعي، مما يوحي بتفسير التعرض لعامل ما خارجي المشأ. ثم تذكر الطبيب بأن بيته الزجاجي يحتوي نباتات تسمى بوق الملائكة (*Angeles trumpet*) (نوع *brugmansia*، من عائلة البلادونا)، ومن الممكن أنه نَسَهَا. لوحظ أن بوق الملائكة، بمحتواه من السكوبولامين (هيوسين) ذو سمية شديدة إذا أبلع. ومن الواضح أن الباب أقل ملائكة من الاسم الذي يوحي به. Merrick J. Barnett S 2000 British Medical Journal 321: 219

¹¹ يُحيى الاسم الأول بحأه كسم لقتل اجنوسي، لأنه مُشتق من نصير الأسطوري أتروپوس *Atropos*، الذي يقطعُ بالقصرُ سيج الحياة الذي خُيَل من قبل أخوانه كلوثوس ولاتشيسيس. (ثمة دواء تخليقي شبه بالأثروبين يدعى اللاتشيسين). يعرَى مُصطلح البلادونا (الإيطالية. المرأة الحيلة) إحدى الجميلات وهي امرأة "عالموسة" كانت تُمارس استعمال خلاصة نبات يُوسع الحدقتين (تين على نحو عارض. أنه يُحصر المطابقة كحراً من عملة جعل نفسها جذابة.

استعمالات الأدوية المضادة للمُسكارين

• من أجل أفعالها المركزية يستعمل بعضها [إنزوهكسول (تروبيكسفنديل) والأورفينادين] ضد الصل و الرعاش في الباركنسونية، ولا سيما في الباركنسونية المعتمدة على الدواء إذ يُحتاج للجرعات العلاجية المعتدلة والتي غالباً ما تكون متحملة. كما تستخدم كمضادات للقيء (بصورة رئيسية الهوسين والبروميثازين) ويستخدم فلهما المهدئ في التمهيد للتخدير.

• من أجل تأثيراتها المحيطية. يستعمل الأتروبين، والهوماتروبين، والسكلوبنتولات في طب العيون لتوسيع الحدقة وشل المطابقة العينية. ويجب أن يحذر المريض من حس اللسعة الحابر وبأنه لا يمكن القراءة أو السوق (على الأكل بدون نظارات الظلام) لمدة 3 — 4 ساعات على الأقل. إن التروبيكاميد هو الموسع الحدقي الأقصر تأثيراً. وعند الرغبة بتوسيع الحدقة والحفاظ على المطابقة العينية فإن الفينيلفرين Phenylephrine يكون مفيداً.

في التمهيد التخديري فإن الأتروبين والهوسين يحصران المبهم vagus وينقصان الإقرازات المخاطية وللهموسين تأثيرات مهدئة ومفيدة أيضاً.

يستخدم الغليكوبيريونيوم* على نحو متكرر للإفلة التخديرية، ولإحصار التأثيرات المُسكارينية للنيوستغمين المعطى ليعكس الحصار العصبي العضلي غير المزبل للاستقطاب.

في السبيل التنفسي يفيد الأبراتروبيوم* كموسع قصبي في الداء الرئوي المزمن C.O.P.D والربو الحاد.

• من أجل تأثيراتها على الأمعاء. مضادة للتشنج العضلي وفرط التحرك، مضادة للمغص (ألم ناتج عن تشنج العضلات الملساء) وتلغص تشنج العضلات الملساء المحدث بالمورفين عندما يستخدم للمسكن ضد المعص الحاد.

• في السبيل البولي. يستعمل الفلافوكسات، والأوكسي بوتينين، والبروبيفرين، والتوليترودين، والتروسييوم والبروبانتيلين لتفريج التشنج العضلي المرافق لعدوى المثانة والتهابها وعدم استقرار العضلة النافصة.

• في اضطرابات الجهاز القلبي الوعائي. يمد الأتروبين مناهضاً هاماً للتأثيرات العصبية المركزية للمحاكية للودي وللتأثيرات الموسعة الوعائية.

• في التسمم الكولينرجي. يمد الأتروبين مناهضاً هاماً للتأثيرات العصبية المركزية، والنظيرة الودية الموسعة للأوعية، ومع ذلك فهو لا يملك تأثيرات على الموصل العصبي العضلي ولن يمنع شلل العضلات الإرادية. كما يستخدم أيضاً لحصر التأثيرات المُسكارينية عندما يستخدم دواء كوليني مثل النيوستغمين من أجل تأثيراته على الموصل العصبي العضلي في الوهن العضلي الوبيل. مسالوء مضادات المُسكارين. تشمل الزرق، والاحتباس البولي عندما يكون هناك تشنج بروتاتسي.

* مركبات الأمونيوم الرباعي Quaternary ammonium: (راجع النص).

كالأرنب hot as a hare، أعمى كالخفاش blind as a bat، جاف كالعظم dry as a bone، أحمر كالشمندر red as a beet، ومجنون كالديك¹³ mad as a hen. وقد حدث التسمم عند الأطفال الذين أكلوا توت النباتات الباذنجانية مثل البلادونا السامة deadly nightshade والسيكران henbane. وعندما يكون التشخيص مشكوكاً به، يقال بأنه يُستحق وضع قطرات من بول المريض في عين واحدة نقطة، فإذا حدث توسع حدقة عندها يؤكد التشخيص لكن غياب التأثير لا يثبت شيئاً. تتضمن المعالجة إعطاء الفحم النباتي الفعال activated charcoal ليمتص الدواء، ويعطى الديازيبام diazepam لمعالجة الاستثارة.

أدوية أخرى مضادة للمُسكارين

Other antimuscarinic drugs

ربما يفترض في الوصف التالي للأدوية، بأن التأثيرات الدوائية المحيطية الرئيسية المشابهة للأتروبين مختلفة بالوصف عن الأتروبين. يعد الأتروبين أيضاً من الراسيمات racemate (هيسيامين-di: di-hyoscyamine)، وتمزج معظم تأثيراته المُسكارينية للمصاوغ الميسر فقط isomer -I. وهو أيضاً أكثر ثباتاً كيميائياً كراسيمات racemate وهو التركيب المفضل.

الهيسوسين (سكوبولامين) Hyoscyne (scopolamine) له علاقة بيوية مع الأتروبين ويختلف بالأساس بأنه يمتد الجهاز العصبي المركزي مع أنه قد يسبب إثارة في بعض الأحيان. غالباً ما يصاب المرضى المسنون بالتخليط عند استخدام الهيسوسين، ولذا فإنه يستبعد عند تعهدهم للتخدير، كما يوسع الحدقة بدرجة أقل من الأتروبين.

بوتيل بروميده الهيسوسين (N) - بوتيل الهيسوسين برومايد -

بوسكوبان Hyoscyne butylbromide N-butylhyoscyne (bromide.) Buscopan يُحصر أيضاً العقد المُستقلة إذا حُقن، وهو مرخٍ فعال للعضلات الملساء بما فيها القلب في تعذر الارتخاء achalasia، ومنطقة الغار البوابي والقولون، ويستعمل لهذه الخصائص من قبل اختصاصي الأشعة والتنظير الداخلي وقد يُميد في بعض الأحيان للمنعص.

لا يملك الأتروبين تأثيراً ملحوظاً على الأوعية الدموية المحيطية بالجرعات العلاجية لكن يحدث توسعاً وعائياً ملحوظاً عند التسمم.

الجهاز العصبي المركزي Central nervous system.

الأتروبين فعال بمواجهة الرُعاش والصَلّ الباركنسوني وهو يمنع داء الحركة أو يخففه.

مُناهضة الأدوية الكولينية -Antagonism to cholinergic drugs.

يعاكس الأتروبين تأثيرات كل الأدوية الكولينية على الجهاز العصبي المركزي، في نهايات الأعصاب الكولينية خلف العقد وعلى الأوعية الدموية المحيطية. لا يعارض التأثيرات الكولينية في الموصِل العصبي العضلي، أو في العقد المستقلة بوضوح، وهذا يعني أن الأتروبين يعاكس تأثيرات الأستيل كولين المُسكارينية ولكنه لا يعاكس التأثيرات الشبيهة بالنيكوتين.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics.

يسهولة من السبيل المعدي المعوي وربما يحقن بالطرق الاعتيادية. تنتج الحالات العرضية للتسمم بالأتروبين التي تتلو استخدام القطرات العينية عن عبور المحلول للقينيات الدمعية إلى داخل الأنف ثم ابتلاعه. يتحارب الأتروبين جزئياً في الكبد كما يفرغ جزئياً بدون تغير عبر الكلية (عمره النصف ساعة).

الجرعة Dose. 0.6 - 1.2 ميلي غرام عن طريق الفم ليلاً

أو 0.6 ميلي غرام وريدياً وتعاد عند الضرورة لتصل لجرعة أعظمية 3 ملي غرام/يوم، ويمكن استعمال أدوية مضادة للمُسكارين أخرى للاستخدام المزمن بدلاً عنه.

التسمم Poisoning.

بالأتروبين (والأدوية المضادة للمُسكارين الأخرى) يتجلى بالتأثيرات المحيطية الواضحة جداً: هي جفاف الفم (مع عسرة بلع)، توسع الحدقة، تغييم الرؤية، البقع الحاد، الجلد الجاف، فرط الحرارة (فعل الجهاز العصبي المركزي مع غياب التعرق) التللمل، الفلق، الإثارة، اهلاس، الهديان، الهوس. تُتبع الاستثارة الدماغية باكتئاب وغيوبة، أو، كما وصفت بالجناس اللفظي الأمريكي المميز، "حار

دواء بدلي.

بنسرهكسول Benzhexol (تريهكسفينيدين Trihexphe-
nidyl) والأورفينادين Orphenadine: راجع الباركنسونية.

بروميثازين Promethazine: راجع الفصل 27.

البروفيرين propiverine وتولترودين tolterodine
والتروسبيوم trospium تنقص التقلصات غير المستقرة في
النافسة البولية وتستخدم لإنقاص التكرار والإلحاح والسلس
البولي.

تستعمل مضادات المسكارين الفموية أحياناً في معالجة
فرط التعرق hyperhidrosis.

ملخص

- يعد الأسيتيل كولين الناقل العصبي الأهم في كل من الدماغ والجهاز العصبي المركزي peripheral nervous system.
- يفعل الأسيتيل كولين على العصبونات في الجهاز العصبي المركزي والعقدة المستقلة والموصل العصبي العضلي وعلى العديد من الأنماط الخلوية المستقلة، خاصة الغدية والعضلية الملساء.
- تنتهي استجابة المستقلة effector بسرعة من خلال التخريب بالأسيتيل كولينستيراز.
- يمتلك الأسيتيل كولين خارج الجهاز العصبي المركزي صنفين رئيسيين من المستقبلات: إذ تنبيه العقدة المستقلة والعضلات الهيكلية بالنيكوتين وتستجيب الفصالة rest على التنبيه بالمسكارين.
- تمتلك الأدوية التي تحاكي أو تضاهي الأسيتيل كولين استعمالات كثيرة. على سبيل المثال: يخفض النيوكارين الناهض المسكاريني ضغط بطن العين ويحاكى بمناهضته للأتروبين بطة القلب المبهمة.
- إن الإستعمال الرئيسي لأدوية الموصل العصبي العضلي هو لإرخاء العضلات في التخدير، أو لتثبيط الكولينستيراز في الأدوية التي ينقص فيها تفعل المستقبلات النيكوتينية كما في لوهن العضلي الوبيل.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

Cohen H L et al 1944 Acetylcholine treatment of schizophrenia. Archives of Neurology and Psychiatry 51: 171

Hawkins J R et al 1956 Intravenous acetylcholine therapy in neurosis. A controlled trial (p. 43);

الهوماتروپين Homatropine يستعمل لتأثيراته العينية (محلول 1% و2% كقطرات عينية) وفعله أقصر من الأتروبين لذا فإنه أقل ترجيحاً بالنسبة لارتفاعات خطيرة في ضغط باطن العين. يزول التأثير خلال يوم أو يومين. ولا يمكن الحصول دائماً على شلل تام للعضلة الهدبية ما لم يحدث تستيل instillations متكرر كل 15 دقيقة، لحوالي ساعة - ساعتين، ولا يعول عليه عند الأطفال، حيث يفضل لهم السيكلوبنتولات أو الأتروبين. يمكن أن يُبطل التوسيع الحدقي بقطرات النيوستغمين العينية.

التروبيكاميد Tropicamide (ميدرياسيل) والسيكلوبنتولات Cyclopentolate (ميدريلات) (كمحاليين 0.5% أو 1%) تُفيد من أجل التوسيع الحدقي وشلل العضلة الهدبية، وهما أسرع وفعلهما أقصر من الهوماتروپين، ويسبب كلاهما توسع حدقة خلال 10 - 20 دقيقة وشلل عضلة هدية بعد ذلك بوقت قصير، وتكون مدة التأثير حوالي 4 - 12 ساعة.

الإبراتروپيوم Ipratropium (أتروفنت Atrovent) يستعمل استنشاقاً كموسع قصبي، ويمكن أن يفيد عندما يكون السعال عرضاً واضحاً عند المريض الربوي.

فلافوكسات Flavoxate (يوريباس Urispas) للتكرار البولي، والزحير، والسلس الإلحاحي urgency incontinence لأنه يزيد من سعة المثانة وينقص من التقلصات لعدم استقرار النافسة detrusor البولية (راجع الفصل 26).

الأوكسي بوتيئين Oxybutynin يستعمل أيضاً لعدم استقرار النافسة البولية لكن قد تحدث تأثيراته الجانبية المضادة للمسكارين من هيئته.

غليكوبيرونيوم Glycopyrronium يستعمل في التمهيد للتخدير لينقص الإفراز اللعابي ويسبب الإعطاء الوريدي تسرع قلب أقل مما يسببه الأتروبين.

بروبانثيلين Propantheline (بروبانتين Pro-panthine) يمتلك أيضاً خصائص حاصرة للعقد، ويمكن أن يستعمل في إرخاء العضلات الملساء كما في متلازمة القولون المتهيج وفي الإجراءات التشخيصية.

ديسكلومين Dicyclomine (ميربنتيل Merbentyl) هو

- of Pediatrics 14: 755
- Report 1998 Organophosphate sheep dip. Clinical aspects of long-term low-dose exposure. Royal College of Physicians (London) and Royal College of Psychiatrists
- Steenland K 1996 Chronic neurological effects of organophosphate pesticides. *British Medical Journal* 312: 1312–1313
- Vincent A et al 2001 Myasthenia gravis. *Lancet* 357: 2122–2128
- Carbon dioxide inhalation therapy in neurosis. A controlled clinical trial (p. 52); The placebo response (p. 60). *Journal of Mental Science* 102: 43
- HMSO 1987 Medical manual of defence against chemical agents. (No. 0117725692) JSP: 312
- Lambert D 1981 (personal paper) Myasthenia gravis. *Lancet* 1:937
- Morita H et al 1996 Sarin poisoning in Matsumoto, Japan. *Lancet* 346: 290–293
- Morton H G et al 1939 Atropine intoxication. *Journal*

الآليات الأدرينية والأدوية Adrenergic mechanisms and drugs

الملخص

ينبغي للأشخاص الذين يستعملون الأدوية للتسي تعمل على الآليات الأدرينية القلبية الوعائية أن يفهموا فعل هذه الأدوية لأجل استعمالها بما تحمي أفضل الميزات مع المأمونية safety.

- الآليات الأدرينية
- تصنيف محاكيات الودي: بحسب طرز الفعل ولفقائته
- المستقبلات الأدرينية
- محاكيات الودي الفردية
- مزيلات الاحتقان المخاطية
- الصدمة
- نقص ضغط الدم الانتصابي المزمن

النورأدرينالين (النوريبينغرين) المحاكي بفعله للجهاز العصبي الودي أكثر قرابة من الأدرينالين.

يتشكل الأدرينالين والنورأدرينالين والدوبامين في الجسم واستعملت في المداواة. إن المسار التحليقي الطبيعي هو كما يلي:

التوريزين ← دوبا ← دوبامين ← نورأدرينالين ← أدرينالين.

تصنيف محاكيات الودي

Classification of sympathomimetic

بحسب طرز الفعل BY MODE OF ACTION

يُخلَق النورأدرينالين ويُخزَن في الهياكل العصبية الأدرينية ويمكن أن يطلق من هذه المخازن بالتنبيه العصبي أو بالأدوية (إيفيدرين، أمفيتامين). يمكن أن يُستعاض عن مخازن النورأدرينالين بالتسريب الوريدي للنورأدرينالين، ويمكن أن تُغنى هذه المخازن بالريزيربين reserpine أو بقطع القصبون الودي.

يمكن تصنيف محاكيات الودي حسب فعلها كما يلي:

1. مباشرة directly: ماهصات agonists المُستَقْبَلَة الأدرينية مثل الأدرينالين، والنورأدرينالين، والإيزوبرينالين (إيزوبروتينونول)، والميثوكسامين، والرايلوميتازولين، والأوكسي ميتازولين، والميتارامينول (الكامل) والدوبامين

الآليات الأدرينية Adrenergic mechanisms

اكتشف تأثير الأدرينالين (إبينيفرين epinephrine) المحدث لفرط ضغط الدم من قبل الدكتور أوليفر Oliver عام 1895، وهو طبيب ممارس تصرف بسلسلة من التجارب على ابنه الفني إذ حقنه بخلصة الكُظُر البقري. أثبت التأثير عند الحيوانات وأدى أخيراً إلى عزل الأدرينالين adrenaline وتركيبه الكيميائي في باكورة القرن العشرين. فُحصت العديد من المركبات ذات العلاقة، وفي عام 1910 اخترع بارجر ودليل Barger and Dale كلمة المحاكي للودي¹ وأشارا إلى أن

¹ إن المركبات التي تبه التأثيرات العصبية الودية لا تختلف في شكلها فقط، ولكن تختلف في دقتها كذلك، يبدو أن هذا المصطلح بحاجة إلى أن يشير إلى أنماط الفعل الشائعة إلى هذه الأسس base. تقترح أن ندعوها "محاكية للودي Sympathomimetic". يشير هذا المصطلح إلى العمل مع التعصيب في الجهاز الودي، دون اكتشاف التصور النظري المسبق بمعنى العلاقة أو

والفينيل إيفرين (بدرجة رئيسية).

2. غير مباشرة Indirectly. تسبب إطلاق النورأدرينالين من المخازن في النهايات العصبية مثل أمفيتامين، تيرامين، وإيفيدرين (بدرجة واسعة).

3. كلا الآليتين by both mechanisms (1 و 2)، مع الرجحان لواحد أو آخر): عوامل تخليقية أخرى.

تسرع المقاومة Tachyphylaxis (تناقص الاستجابة بسرعة بإعادة الإعطاء) هو مَلَمَحٌ خاصٌ بالمجموعة 2 من الأدوية، وهي تعكس نفاذ قابلية إطلاق النورأدرينالين من مخزونه من النهايات العصبية الأدرينية التي تجعل هذه العوامل أقل مُلاءمة من أدوية المجموعة 1؛ ومثال ذلك العوامل الرافعة للضغط. يسبب التحمل المديد للتأثيرات المحاكية للودي المباشرة مُشكلة سريرية أقل ويعكس تبداً في كثافة المستقبل الأدريني أو الاقتران مع أجهزة المرسال الثاني.

تأثر محاكيات الودي Interactions of sympatho-mimetics مع الأدوية الفعالة في الأوعية أمر مُعقد. إذ تُحصر بعض الأدوية آلية استرداد الأدرينالين في النهايات العصبية الأدرينية وتزيد التأثيرات الرافعة للضغط مثل الكوكايين cocaine، أو مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات أو مثبطات استرداد النورأدرينالين الانتقائية العالية مثل الروبو كستين robo-xetine. وتستنفد أدوية أخرى أو تخرب المخازن داخل الخلايا للنهايات العصبية الأدرينية (ريزيربين reserpine والغوانيثيدين guanethidine) ولذا تُحصر الفعل اللامباشر لمحاكيات الودي.

إن محاكيات الودي عموماً أدوية ذات فعالية بصرية أيضاً، وثمة مصاروع فراغي stereoisomer واحد يمنح معظم النجاعة السريرية للراسيمات Racemat؛ إذ يعدُّ الأدرينالين الميسر على سبيل المثال أقل نشاطاً بحوالي خمسين مرة من النورأدرينالين الميمن، ويستعمل النورأدرينالين والفينيليفرين كمصاوغات ميسرة Leavo - isomers.

التاريخ History. كان يُعرف حتى عام 1948 بأن تأثيرات الأدرينالين المُحيطة الحركية (تضييق الأوعية) يمكن

الوقاية منها وبأن التثبيط المحيطي (توسع الأوعية) والأفعال المُنبهة للقلب لا يمكن الوقاية منها بالمُناهضات antagonists (قلونيات الأروغوت، فينوكسي بنزامين phenoxybenz-amine). وضع Ahlquist فرصة وجود نوعين مختلفين من المُستقبلات الأدرينية (α و β). وبعد عشر سنوات أخرى عُرِفَتْ فقط تأثيرات مُناهضات المُستقبل ألفا α -receptor (إحصار المُستقبلات ألفا الأدرينية)، وأما في عام 1958 فقد جرى تخليق المادة الأولى الانتقائية والتنافسية للوقاية من تأثيرات المُستقبل بيتا β -receptor، وكان من غير المُلائم استعمالها سريرياً لأنها تمتلك سلوك ناهض جزئي partial agonist، وأما في عام 1962 فقد أصبح البرونيتالون prone-thalol (مضاهي للإيزوبرينالين) أول مُحصر لمُستقبل بيتا الأدرينية يستعمل سريرياً. وللأسف فإنه يمتلك نسباً علاجياً therapeutic index منخفضاً ومُسرطناً عند الفئران، واستعيض عنه بالبروبرانولول (Inderal).

لقد تبين أن مَقَرَّ الفعل له دور هام في الانتقائية، فمثلاً قد تكون الأدوية التي تفعل بأسلوب مُباشر على مُستقبلات العضو الانتهائي end organ عالية الانتقائية، وأما الأدوية التي تفعل بأسلوب غير مُباشر بتفريغ discharge النورأدرينالين على نحو غير مميز من النهايات العصبية مثل الأمفيتامين amphetamine فسوف تمتلك محالاً أوسع من التأثيرات.

يظهر التصنيف المرعي للمُستقبلات الأدرينية في (الجدول 1.22).

نتائج تفعل المُستقبل الأدرينية

Consequences of adrenoceptor activation

إن جميع المُستقبلات الأدرينية أعضاء في عائلته مُستقبله البروتينات المُقترنة بالبروتين G، فمثلاً تقترن المُستقبل مع مُستقبلها effector البروتيني من خلال تبيغ transduction بروتيني خاص يسمى البروتينات G (عائلة بروتينية كبيرة). يختلف البروتين المُستفعل بين غميطات subtypes المُستقبل. أما في حالة مُستقبلات بيتا الأدرينية، فيكون المُستفعل مُحلقة الأدينيليل والمرسال الثاني جريء أحادي فسفات الأدينوزين

الجدول 1.22: المظاهر السريرية المتعلقة بوظائف المستقبلات الأدرينية وأفعال الناهضات	
تأثيرات ¹ المستقبلات الأدرينية- ألفا- α_1 -adrenoceptor effects	تأثيرات المستقبلات الأدرينية - بيتا β -adrenoceptor effects
العين: ² توسع حدقة	القلب (β_1 - β_2) ³ ازدياد سرعة القلب (العقدة الجيبية الأذينية) ازدياد التقلص (العقدة الأذينية البطينية والعصلة) ازدياد سرعة التوصيل في عضل القلب ازدياد استهلاك الأكسجين، نقص فترة الحران في كل الأسجة الشريينات: تضييق (قليلاً فقط في الشريينات الناجية والدماعية)
الرحم: تقلص (حامل) الجلد: تفرق، مُفَقَّة الشعر pilomotor دفق ذكري الصفائح الدموية: تكس تأثير استقلابي: فرط بوتاسيوم الدم	الرحم: (β_2) ارتخاء (حامل) العضلات الهيكلية: (β_2) رُعاش تأثيرات استقلابية: نقص بوتاسيوم الدم (β_2) تحلل الغليكوجين الكبد (β_2) تحلل الشحم (β_1 , β_2)
مصرة المثانة: تنص	كافصة sphincter المثانة: ارتخاء
تروخي العضلات الملساء المعوية بتواسط المستقبلات الأدرينية α و β تأثيرات ¹ المستقبلات الأدرينية ألفا- α_2 : إن مستقبلات الأدرينية ألفا- α_2 في النهاية العصبية السابقة للمشكي presynaptic autoreceptors بتواسط الإرتجاع السلبي الذي يبط إطلاق النورأدرينالين.	

¹ من أجل دور النميطات (ألفا- α_1 وألفا- α_2) راجع البراروسين.

² يكتشف ضغط باطن العين كلاً من مستقبلات ألفا وبيتا الأدرينية وكذلك مستقبلات الكولين cholinceptors.

³ بتواسط مستقبلات بيتا- β_1 القلبية تأثيرات مُنبِهة عصبية ودية. بتواسط مستقبلات بيتا- β_2 القلبية تأثيرات الأدرينالين في الدوران، عندما يعزز معدل كافٍ بعد احتشاء العضل القلبي أو الفشل القلبي. يفترون المستقبلان مع مسلك الإشارة داخل الخلية نفسها (إنتاج AMP احلقي) ويتوسطان التأثيرات البيولوجية نفسها.

إن استعمال مصطلح قلبية الانتقاء cardioselective الذي يعني انتقائية لبيتا β_1 فقط، ولاسيما في حالة الأدوية المحصرة لمستقبلات بيتا الثانية، لم يعد ملائماً على الرغم من أن معظم أنواع مستقبلات بيتا- β_1 هي فقط مستقبلات بيتا β_1 القلبية، ولكن ليست هذه الحالة عند الإنسان. إن ما هو غير مُعْص هو أن النورأدرينالين الناقل العصبي الودي الداخلي المنشأ يمتلك انتقائية بحوالي عشرين ضعفاً تجاه مستقبلات بيتا β_1 على نحو شبيه بالأكسيلول الناهض - مع عواقب أنه في معظم الظروف ومعظم الأنسجة، ثمة تأثير قليل على تنبيه مستقبلات بيتا- β_2 تحت تأثير مُحصر بيتا اللاتنتاني. لماذا نكون حساسية المصابين بالربو نحو مُحصر بيتا ناقضية: إن جميع مستقبلات بيتا القصبية هي بيتا β_2 ، والقصبات نفسها غير مُعْصبة بالألياف الأدرينية؛ مستويات الأدرينالين في الدوران تكون منخفضة عند مرضى الربو.

انتقائية المستقبلات الأدرينية

SELECTIVITY FOR ADRENOCEPTORS

يستند التصنيف التابع لمحاكيات الودي ومناهضاتها على انتقائيتها للمستقبلات وعلى استعمالها. ولكن هذه الانتقائية نسبية وليست مطلقة absolute، تفعل بعض الناهضات في المستقبلات ألفا وبيتا، وبعض الناهضات جزئية partial agonist، وإذا أعطيت بدرجة كافية سوف يمتد مجالها. يمكن أن يسبب تطبيق هذه الناهضات الانتقائية (مُحصّرات المستقبل) مثل مُحصّر المستقبل الأدرينية الانتقائي سَوْرَة حادة وخيمة من الربو (تأثير β_2) حتى بالجرعة المنخفضة. ولا بدّ من تذكر ذلك لأن المرضى ماتوا بين أيدي أطباءهم الذين نسوا ذلك أو تجاهلوه.³

ناهضات المستقبل الأدرينية Adrenoceptor agonists

(جدول 1.22)

تأثيرات ألفا وبيتا غير الانتقائية α, β effects, non-selective: يستعمل الأدرينالين كمضيق للأوعية (a) في المهددات المرضية، وكموسع للحدقة وفي المعالجة الإسعافية للصدمة التأقية إذ تمتلك في هذه الحالة تأثيرات مختلطة (موسعة لنقصات، مؤثرة إيجابياً في تقلص العضلي، ومضيقة للأوعية بالجرعة العالية).

تأثيرات ألفا- α_1 effects): يطلق النورأدرينالين (له تأثير β بيتا قليل على القلب) بأسلوب فيزيولوجي انتقائي عند الحاجة له؛ يفضل كمواضع علاجية من أجل حالات قص ضغط الدم (ما عدا الصدمة الإنتانية) الدوبامين والدوبوتامين (من أجل تأثيراتها المؤثرة في التقلص القلبي). كذلك تمتلك المركبات الإيميدازولية imidazolines تأثيرات مسيطرة لألفا- α_1 (زايلوميثازولين Xylometazoline، أوكسي ميتازولين،

الحلقي cAMP. وأما في حالة مستقبلات ألفا الأدرينية، فيكون البروتين المستعمل الشائع الفسفوليپاز C والمرسال الثاني هنا ثلاثي فسفات الإينوزيتول IP3. وهو شلال من الأحداث يتدئ بجزيئات المرسال الثاني الذي ينتج عنه تنويع من التأثيرات النسيجية كما يظهر (الجدول 1.22). يجب أن يكون واضحاً أن النوعية specificity تُقدم من تميّط المستقبل وليس من المرسل messengers.

تعقيد الآليات الأدرينية المعقولة

Complexity of adrenergic mechanisms

قد تحاكي أو تُحلل الأدوية بالآليات الأدرينية من خلال:

- أسلوب مباشر، بالارتباط مع المستقبلات الأدرينية (أدرينالين) أو بمناهضاتها (بروبرانولول).
- أسلوب غير مباشر، بتفريغ النورأدرينالين المحتزن في النهايات العصبية² (أمفيتامين)
- منع استرداد النورأدرينالين المُطلق من قبل النهاية العصبية الأدرينية (والدوبامين) (كوكايين، مُضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات ومثبطات استرداد النورأدرينالين الانتقائية مثل Roboxetine)
- الوقاية من تخريب النورأدرينالين (والدوبامين) في النهاية العصبية (مثبط أكسيداز أحادي الأمين MAOI)
- نفاذ حازن النورأدرينالين في النهاية العصبية (الريزيربين)
- الوقاية من إطلاق النورأدرينالين من النهايات العصبية استجابة للتدفع العصبي (غوانيثيدين guanethidine)
- تفعيل المستقبلات الأدرينية في النهايات العصبية الأدرينية التي تثبط إطلاق النورأدرينالين (المستقبلات الذاتية ألفا- α_2 Autoreceptors) (كلونيدين clonidine)
- إحصار العمد الودية المستقلة (تريمثافان trimethaphan).

تعمل جميع هذه الآليات في كل من الجهاز العصبي المركزي والمحيطي. تمّتم هذه المناقشة على نحو رئيسي بالعوامل التي تؤثر على الآليات الأدرينية المحيطية.

² قد يحدث فرط ضغط الدم الميت عندما يؤخذ هذا الصنف من الدواء من قبل المريض المُعَالَج بمثبط أو أكسيداز أحادي الأمين.

³ كما كانت الانتقائية السية لدواء تفقد بالجرعات العالية للدواء بسيطة، فإن الكلام الدقيق هو عن المافع الانتقائية للماهص والمناهص التي تعتمد على الجرعة. وعلى سبيل المثال فإنّ الناهض ذو الانتقائية المصاعفة عشرة مرات للمستقبل بيتا- β_1 ، هو حاصية لذلك الماهص مستقلة عن الجرعة، ويعني ذلك ببساطة لروم ماهص ذو قوة أقل بـ 10 مرات لتفعيل هذه المستقبلات بالمقارنة مع المثبط لفرعي β_2

مترامينول، فينيليفرين، فينيل بروبانولامين، إيفيدرين، الإيفيدرين الكاذب، ويستعمل بعضها كمصيق وعائي موضعي (مزيلات الاحتقان الأنفي).

تأثيرات ألفا-2 (α_2) في الجهاز العصبي المركزي:
الكولونيدين.

تأثيرات بيتا، غير الانتقائية β effects, nonselective
(مثل β_1 و β_2): يستعمل *isoprenaline* (ايروبوتيرينول *isoproterenol*). كموسع قصبي (β_2)، ولتأثيره الإيجابي في التقلص العضلي القلبي ويعزز التوصيل في الإحصار القلبي (β_1 و β_2)، وقد حلَّ محله عوامل أكثر ملائمة وانتقائية في مشكلة التأثير. وقد تركت أيضاً العوامل الأخرى غير انتقائية التأثير على بيتا أي الإيفيدرين والأوريسينرغالين *orciprenaline* من أجل الربو.

تأثيرات بيتا - 1 (β_1)، مع بعض التأثيرات على ألفا (α):
الدوبامين، المستعمل في الصدمة القلبية المنشأ.

تأثيرات بيتا - 1 (β_1): الدوبوتامين، المستعمل للتأثير على التقلص العضلي القلبي.

تأثيرات بيتا - 2 (β_2)، المستعملة في الربو، أو لإرخاء الرحم، تتضمن: السالبوتامول *salbutamol*، والتيربوتالين *Terbutaline*، والفينوتيرول *fenoterole*، والبيربوتيرول، والريبريتيرول، والريميتيرول، والإيزوكسوبرين *isoxsuprine*، والأوسي بريالين *orciprenaline*، والريتودرين *ritodrine*.

مناهضات المستقبلات الأدرينية (المُحَصِّرات)

انظر الفصل 23.

تأثيرات مُحَاكِيات الودي Effects of sympathomimetic

يعتمد التأثير الإجمالي للمُحاكي الودي على مَقَرِّ الفعل (ناهض للمستقبل أو فعل غير مباشر)، وعلى نوعية المستقبلات وعلى الجرعة، إذ عادةً ما يوسع الأدرينالين الأوعية الدموية للعضلات (β_2) الموجودة بكثرة في الشريانات، ولكن توجد في الأوردة) ولكن الجرعات الكبيرة جداً قد تُقَبِّضُ هذه الأوعية (ألفا α). غالباً ما تكون النتيجة النهائية معقدة ولا

يمكن التنبؤ بها جزئياً بسبب تغير استجابات منعكس الاستتباب *homeostatic* وينجم الجزء الآخر عن تبدل ضغط الدم الذي ينتج عن عدة عوامل مثل توسع الأوعية (β) في بعض البياحات، وتضييق الأوعية (α) في بعضها الآخر، وبسبب تنه القلب (β).

يجب أن يستعمل من أجل إحصار جميع تأثيرات الأدرينالين والنورأدرينالين مناهضات مستقبلات ألفا (α) وبيتا (β). وقد يكون ذلك قضية هامة في الممارسة، كما هو الحال في ورم القواتم *phaeochromocytoma* (راجع الفصل 23).

ملاحظة فيزيولوجية Physiological note. يُنهي فعل النورأدرينالين المطلق من النهايات العصبية كما يلي:

- الاسترداد من النهايات العصبية حيث يُخزن ويخضع للتدرك بأكسيد أحادي الأمين MAO.
- الانتشار بعيداً عن باحة النهاية العصبية والمستقبل (الفلح الوصلي (Functional cleft)).
- الاستقلاب (خارج الأعصاب بأوكسيد أحادي الأمين MAO وناقطة الكاتيكول O ميثيل COMT).

إنَّ هذه العمليات أبطأ من التخريب السريع جداً للأستيتل كولين في الموصل العصبي العضلي بالكولينستيراز خارج الخلوي المتوضع بجانب المستقبلات. يعكس هذا الفرق الشاين في متطلبات الإشارة أي الاستجابات الآنية (ميلي ثانية) لحركة العضلات الإرادية مقابل التقلص الواسع اللطيف في شريانات العضلات للتحكم في المقاومة الوعائية.

المركبات غير الكاتيكولامينية Synthetic noncatecho-
lamines التحليلية المستعملة سريرياً تمتلك أعماراً نصفية ساعية فمثلاً السالبوتامول 4 ساعات، لأنها أكثر مقاومة للتدرك الإنزيمي والاقتران. وقد تعطي فموياً حيث تتطلب جرعات أعلى. تنفذ إلى الجهاز العصبي المركزي وقد تمتلك تأثيرات بارزة مثل الأمفيتامين، الذي تظهر كميات كبيرة منه في البول

الحركية الدوائية Pharmacokinetics

الكاتيكولامينات Catecholamines (أدرينالين،

نورأدرينالين، دوبامين، دوبوتامين، إيزوبرينالين) عمرها الصفي البلازمي تقريباً 2 دقيقة) تستقلب بوساطة إنزيمين مما أكسيداز أحادي الأمين (MAO) وناقلة الكاتيكول -O-ميثيل (COMT). توجد هذه الإنزيمات بكميات كبيرة في الكبد والكلية وتحسب لاستقلاب معظم الكاتيكولامينات المحقونة. يوجد MAO أيضاً في المخاطية المعوية (وفي النهايات العصبية المحيطية والمركزة). تعد الكاتيكولامينات بسبب هذه الإنزيمات غير فعالة عندما تبتلع، ولكن تعد العوامل غير الكاتيكولامينية مثل السالبتامول والأمفيتامين فعالة فموية.

التأثيرات الضائرة Adverse effects

يمكن أن تستنتج التأثيرات الضائرة من أفعالها (الجدول 1.22، الشكل 1.22). إذ ينتج النخر النسيجي عن تضيق الأوعية الشديد (α) حول مقرات الحقن الذي يحدث نتيجة تسرب leakage من التستيل الوريدي. تتضمن هذه التأثيرات على المستقبلات القلبية (β_1) التسرع القلبي والخفقان واضطراب النظم القلبي بما فيها تسرع القلب البطيبي والرجفان البطيبي، وكذلك الرعاش العضلي (β_2). يجب أن تستعمل الأدوية المحاكية للودي بحذر كبير عند مرضى القلب. يتباين تأثير الأدوية المحاكية للودي على الرحم الحامل ويصعب التنبؤ به، ولكن قد تحدث ضائقة جنينية خطيرة Fetal distress، نتيجة نقص الجريان الدموي المشيمي بسبب تقبض عضلة الرحم (α) والتقلص الشرياني (α). تستعمل ناهضات β_2 لترخي الرحم في المحاض المبكرة، ولكن الأفعال القلبية الوعائية غير المرغوبة قد تكون مزعجة، ويرجح أن تسبب الأدوية المحاكية للودي اضطرابات في نظم القلب (تأثير β_1) عند المرضى الذين يستقبلون التخدير بالهالوتان (استعماله قليل الآن).

محاكيات الودي وبوتاسيوم البلازما Sympatho-mimetics and plasma potassium مهمة دور للآليات الأدرينية في الصبغ الفيزيولوجي لتركيز بوتاسيوم البلازما. تعمل المضخة الكيميائية الحيوية التي تزيح البوتاسيوم إلى داخل الخلية بناهضات المستقبل β_2 الأدرينية (أدرينالين، سالبتامول، إيزوبرينالين) وقد تسبب نقص بوتاسيوم الدم.

تتضمن مناهضات المستقبل β_2 - الأدرينية هذا التأثير. قد يكون التأثير النقص لبوتاسيوم الدم الحاصل بإعطاء محاكيات الودي هاماً سريرياً، خاصة عند المصابين سابقاً بنقص بوتاسيوم الدم، كالتي تنجم عن نشاط أدريني شديد مثل الذي يحدث في احتشاء عضل القلب⁴، وفي الرعب fright (يرافق إدخال المريض إلى المستشفى مع نقص عابر في بوتاسيوم الدم) أو معالجة مدرة للبول سابقة، وتناول الديجوكسين. قد يورث تسرب الأدرينالين أو المخدر الموضوعي الذي يحتوي الأدرينالين اضطراباً في النظم القلبي عند مثل هؤلاء الأشخاص. وقد يحدث نقص بوتاسيوم الدم أثناء معالجة الربو الوبعي، ولايسا عندما تشترك ناهضة المستقبل β_2 مع الثيوفيلين.

تُعزز مُحصرات المستقبل β - الأدرينية كما هو موقع فرط بوتاسيوم الدم في التمرين العضلي؛ قد تنجم أحد منافعها في الوقاية من اضطرابات النظم القلبية بعد احتشاء عضل القلب عن إحصار المستقبل β_2 المُحرّضة لنقص بوتاسيوم الدم.

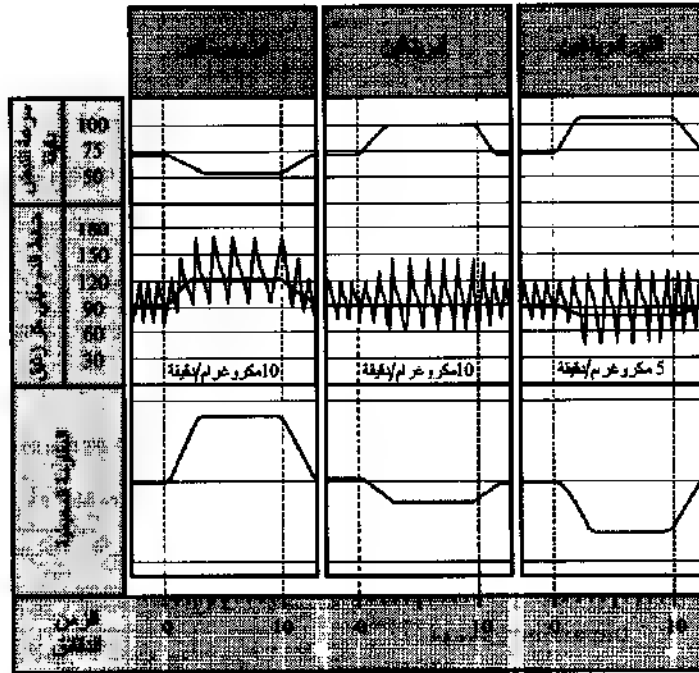
الجرعة المفرطة من محاكيات الودي Overdose of sympathomimetics. تعالج الجرعة المفرطة وفقاً لاعتبارات مرشدة rational من طرز الفعل ومقره (انظر الأدرينالين لاحقاً).

محاكيات الودي الفردية

Individual sympathomimetics

الأفعال ملخصة في (الجدول 1.22). سوف توصف المواد الرئيسية الداخلية المنشأ، الكلاسيكية، أولاً على الرغم من دورها المحدود في المداواة، ثم توصف المضاهئات analogues التي استبدلت بها.

⁴ يظهر الأشخاص الطبيعيون، بالتسريب الوريدي للأدرينالين Adrenaline بكميات تقارب الموجودة في البلازما بعد احتشاء عضل القلب الوعيم، انخفاضاً في بوتاسيوم البلازما إلى حوالي 0.8 سلي مول/لتر. (Brown M J. 1983 New England Journal of Medicine 309: 1414).



الشكل 1.22: التأثيرات القلبية الوعائية للورأدرينالين، والأدرينالين، والإيزوبرينالين. سرعة النبض/دقيقة، ضغط الدم/ميلي زئبق (الخط المقطع هو متوسط الضغط)، المقاومة المحيطية بوحدة اعتباطية. تنجم الفروق نتيجة تمايز انتقائية ألفا وبيتا لهذه العوامل (راجع النص).

تحت الجلد). يجب اختيار الطريق بعناية. قد يعطى الأدرينالين 500 ميكروغرام (أي 0.5 ميلي لتر من محلول 1 بالألف) عند البالغين عضلياً ويكرر بفترات كل 5 دقائق بحسب الاستجابة (انظر الفصل 8). إذا كان الدوران منقوصاً إلى درجة مهددة للحياة - قد يعطى الأدرينالين 500 ميكروغرام حقناً وريدياً بطيئاً بمعدل 100 ميكروغرام كل دقيقة (مثلاً 1 ميلي لتر/دقيقة من محلول 1 بالألف المحفم) مع استمرار مراقبة مخطط كهربية القلب. يتطلب هذا المساق العلاجي الحذر الكبير ويفصل استعمال تخفيف آخر (مثل محلول 1 ضمن 100,000) ليقدّم صبطاً أدقّ ومأمونية أكبر. لا يجزأ الطريق تحت الجلد عموماً، بسبب تضيق الأوعية الشديد الذي يبطئ الامتصاص.

يستعمل الأدرينالين في الصدمة التأقية Adrenaline is used in anaphylactic shock بسبب أفعاله المختلطة القلبية الوعائية والقصية فيقدم الحل الأفضل من حيث السرعة والبساطة في الحالة الإسعافية، قد ثبت أيضاً أغشية الخلية وينقص إطلاق autacoids الفعالة في الأوعية (راجع الفصل

الكاتيكولامينات⁵ CATECHOLAMINES

راجع ما سبق من أجل الحرائك الدوائية.

الأدرينالين (إبينفرين) Adrenaline (Epinephrine)

يستعمل الأدرينالين (تأثيراته على المستقبلات α و β الأدرينية):

- كمضيق وعائي مع المحدرات الموضعية (1:80,000 أو أضعف) ليطيل تأثير المخدرات الموضعية (حوالي الضعفين).
- كموسع حادقة موضعي (موفر للمطابقة، ويخفض ضغط باطن العين).
- من أجل التفاعلات الأرجية الرعيجة عضلياً أو وريدياً (أو

⁵ تمتلك الكاتيكولامينات الشعة (التقليدية traditionally) تسمة مردوجة (نتيجة براءة اختراع إحدى الشركات سُمي بالأدرينالين) على نحو واسع في أوروبا وأمريكا، اختير الأخير من قبل منظمة الصحة العالمية WHO كاسم دولي غير مسجل الملكية International Nonproprietary (INN) name (راجع الفصل 6)، وجه الاتحاد الأوروبي أعضائه لاستعمال INN الاسم الدولي غير مسجل الملكية، ولكن لأن التوحيد Uniformity لم يحصل بعد وبسبب الأدب العلمي، نستعمل كلا الاسمين معاً. راجع أعلاه من أجل الحرائك الدوائية.

الغشائية المحيطية والنخر الموضعي، ويحدث تسرع المقاومة ويجب أن يكون السحب تدريجياً.

إيزوبرينالين (إيزوبروترينول)

Isoprenaline (Isoproterenol)

الإيزوبرينالين هو إيزوبروبيل نورأدرينالين، وهو ناهض لمستقبل بيتا غير انتقائي إذ يُفَعِّلُ كلاً من مستقبلات β_1 و β_2 ويرخي العضلات الملساء بما فيها العضلات الملساء في الأوعية الدموية، وأما تأثيراته الاستقلالية أو المضيقية للأوعية فهي مهملة، ولكن يمتلك تأثيراً منبهاً قليلاً، وبعد الأخر من المسائى الرئيسية خلال معالجة الربو القصبي. ويستعمل على نحو رئيسي في إحصار القلب التام ويستعمل أحياناً في الصدمة القلبية المنشأ (نقص ضغط الدم).

دوبامين Dopamine

يُفَعِّلُ الدوبامين مستقبلات مختلفة معتمداً بذلك على الجرعة المستعملة. تنبه الجرعة الأخفض الفعالة منه مستقبلات D_1 الدوبامينية النوعية في الجهاز العصبي المركزي وفي الكلية وفي السرير الوعائي (موسعة)؛ يُفَعِّلُ أيضاً المستقبلات الداتية (D_2) السابقة للمشبيكي التي تكبت إطلاق النورأدرينالين. عندما ترتفع الجرعة، يفعل الدوبامين كناهض لمستقبلات β_1 - الأدرينية في القلب (يزيد قلووية القلب وسرعته)؛ تُفَعِّلُ الجرعة العالية مستقبلات ألفا الأدرينية (مضيق للأوعية). يعطى بالتسريب الوريدي المستمر لأن جميع الكاتيكولامينات ذات عمر نصفي قصير (2 دقيقة). يزيد التسريب الوريدي (2 - 5 ميكروغرام/كيلو غرام/دقيقة) الجريان الدموي الكلوي (جزئياً عبر تأثيره على نتاج القلب). عندما ترتفع الجرعة يتنبه القلب، محدثاً تسرعاً قليلاً وازدياداً في ناسح القلب. يمدّ الدوبامين بجرعاته العالية هذه عبر مضيق inoconstrictor.

يكون الدوبامين ثابتاً لمدة 24 ساعة في محلول كلوريد الصوديوم أو الدكستروز. يسبب تسريه تحت الجلد تضيقاً للأوعية ونحراً ويجب أن يعالج بالحقن الموضعي لعاملٍ مُحَصِّرٍ لمستقبل α - الأدرينية (فيتولامين Phentolamine 5 ميلي غرام، مخفف).

15). قد لا يستجيب المرضى الذين يتناولون محصرات β غير الانتقائية للأدرينالين (استعمال السالبوتامول وريدياً) وقد يطورون بالواقع فرط ضغط دم وخيم.

ينقص الأدرينالين (موضعيًا) ضغط باطن العين في الزرق المفتوح الزاوية، كما يفعل الديبيفيرين dipivefrine، كطليعة دوائية استرية للأدرينالين. ويمنع استعماله في الزرق المغلق الزاوية بسبب توسيعه للحدقة. لا يتحمل المصابون بفرط نشاط الدرقية الأدرينالين.

جرعة مفرطة عَرَضية Accidental overdose تحدث مع الأدرينالين عَرَضيًا. تعالج بطريقة رشيدة بالبروبرانولول لإحصار تأثيرات بيتا القلبية (اضطراب النظم القلبية) ويستعمل الفينيتولامين والكنوروبرومازين لضبط التأثيرات الدورانية المحيطية التي تتميز عندما تلفى تأثيرات بيتا سوف يكون اللابيتالول (بمحصر $\alpha + \beta$) البديل. إن إحصار المستقبل β الأدرينية فقط يعدّ خطراً إذ تسبب المستقبل ألفا المضيقية للأوعية غير المقارنة unopposed فرط ضغط دم (وخيم) (راجع ورم القوائم phaeochromocytoma، الفصل 23). يعدّ استعمال معظم خافضات ضغط الدم غير رشيد وبعضها قد يقوي Potentiate التأثير الأدرينالي أيضاً.

النورأدرينالين (نورإبينيفرين) (تأثيرات α و β على نحو

رئيسي)

Noradrenaline (Norepinephrine) (Chiefly α and β_1 effects)

إن التأثير الرئيسي لإعطاء النورأدرينالين هو رفع ضغط الدم إذ تضيق الشريكات ولذا ترتفع المقاومة المحيطية الإجمالية، مع تناقص جريان الدم (عدا الشرايين التاجية التي تمتلك بضع مستقبلات α_1). ومع ذلك فهو يمتلك بعض التأثير المنبه القلبي (β_1)، يُفَعِّلُ التسرع القلبي بسبب بطء القلب العميق الناجم عن فرط ضغط الدم. يعطى النورأدرينالين تسرياً وريدياً للحصول على استجابة مستمرة تدريجية؛ سوف يلوم تأثير حقنة وريدية مفردة حوالي بضع دقائق. يستعمل عندما يكون التضيق النوعي الأوعية المحيطية مرغوباً كما في توسع الأوعية في الصدمة الإنتانية. تتضمن التأثيرات الضائرة

قد يمزج مع الدوبوتامين.

من أجل مظاهره الناهضة والمناهضة aspects في الجهاز العصبي المركزي: انظر مضادات الدهون والباركنسونية.

الدوبوتامين Dobutamine

هو مزيج راسيمي racemic من d- و l- دوبوتامين. تسلك الراسيمات في البداية سلوكاً ناهضاً لمستقبلات β_1 الأدرينية مع تأثيرات في التقلص العضلي أكثر من التأثيرات على الميقاتية القلبية، ويمتلك بعض التأثير على الهازض ألفا، ولكن أقل من الدوبامين. يفيد في الصدمة (مع الدوبامين) وفي فشل القلب المنخفض النتاج (في غياب فرط ضغط الدم الرئوي).

الدوبيكسامين Dopexamine

هو كاتيكولامين تخليقي وفعله الرئيسي كناهض لمستقبلات β_2 الأدرينية القلبية (تأثير إيجابي في التقلص العضلي). وهو ناهض دوپاميني ضعيف أيضاً (يسبب توسع أوعية الكلية) ومثبط لقطب النورأدرينالين لذا يعزز تنبيه مستقبلات β_1 القلبية بواسطة النورأدرينالين. يستعمل أحياناً للحصول على نتاج قلبي أمثل، خاصة بالفترة المحيطة بالجراحة.

الأدوية غير الكاتيكولامينية

NONCATECHOLAMINES

إن السالبوتامول Salbutamol، والفينوتيرول Fenoterol، والريميتيرول Rimiterol، والريبروتيرول Reproterol، والبيربوتيرول Pirtuterol، والسالميتيرول Salmeterol، والريتودرين Ritodrine، والتيربوتالين Terbutaline هي ناهضات لمستقبلات β الأدرينية التي تُعد ذات انتقائية نسبية لمستقبلات β_2 ، ولهذا تكون التأثيرات القلبية (بشكل رئيسي β_1) أقل بروزاً. ويحدث تسرع القلب بسبب تنبيه مستقبلات β_2 (العقدة الجيبية) الأدرينية؛ إن مستقبلات β_2 الأدرينية أقل عدداً في البطين وتمتد اختطار أقل لاضطراب النظم البطيني الخطير عند استعمال الكاتيكولامينات غير الانتقائية. إن هذه الناهضات التخليقية أيضاً ذات فعل أطول من فعل الإيزوبرينالين لأنها ليست ركائز لإنزيم ناقل الميثيل إلى الكاتيكول أورثو، الذي

يقوم بوضع الميثيل للكاتيكولامينات في الكبد. وتستعمل على نحو رئيسي في الكبد، ونقص التقلصات في المخاض المتسر.

السالبوتامول Salbutamol (راجع الربو أيضاً)

يؤخذ السالبوتامول (فينتولين Ventolin) (عمره النصفى 4 ساعات) فمواً، 2 - 4 ميلي غرام حتى 4 مرات يومياً، يفعل بسرعة بالاستنشاق أيضاً ويمكن أن يلوم تأثيره حتى 4 ساعات، مما يجعله ملائماً في معالجة الربو والوقاية منه. يمتص 20% من الجرعة المستنشقة وقد تسبب تأثيرات قلبية وعائية. يمكن كذلك أن يعطى حقناً، كما في الربو والمخاض المتسر (مستقلة β_2) وفي فشل القلب من أجل تأثيره في التقلص العضلي القلبي (β_1) (بينما يكون الفعل الموسع الوعائي β_2 مفيداً أيضاً). يمكن أن يحدث أيضاً نقص بوتاسيوم الدم الهام سريرياً (إنزايح البوتاسيوم إلى داخل الخلايا). تشبه الأدوية الأخرى السابقة السالبوتامول.

السالميتيرول Salmeterol (Serevent) يختلف عن السالبوتامول إذ يمتلك رابطة إضافية مخصوصة للمقرّ المجاور للمستقبلات β_2 الأدرينية، الذي ينجم عنه بقاء إطلاق الفعل ومدة فعل أطول (حوالي 12 ساعة) (راجع الفصل 27).

الإيفيدرين Ephedrine

الإيفيدرين (عمره النصفى حوالي 4 ساعات) وهو قلواسي نباتي مع أفعال غير مباشرة محاكية للودي تشبه أفعال الأدرينالين محيطياً. ينتج عنه مركزياً (عدد البالغين) ازدياد اليقظة، والقلق، والأرق، والرعاش، والغثيان قد يعيل الأطفال للنوم عند تناوله. في الممارسة، فإن تأثيراته المركزية تقيد استعمالاته "كمحاكي" للودي في الربو.

يمتص الإيفيدرين جيداً عندما يعطى فمواً، وبطريقة مختلفة عن بقية محاكيات الودي. قلماً يحضن نسبياً للاستقلاب بالمرور الأولي في الكبد، بفرغ معظمه بدون تبدل من الكلية. عادة ما يستعمل عن طريق الفم ويمكن إعطاؤه حقناً. يختلف بالأساس عن الأدرينالين بأن تأثيراته أبطأ بكثير وتدوم لفترة أطول. يحدث تسرع المقاومة tachyphylaxis بالجرعة المتكررة. يمكن أن يستعمل الإيفيدرين كموسع قضيبي، وفي

للمخاطبة إذا استعملت كثيراً (أي أكثر من كل 3 ساعات) أو لفترة مطولة (> 3 أسابيع). إن حدوث الاحتقان الارتدادي يكون مسؤولاً أيضاً عن فرط الاستعمال. يجب استعمال الأدوية الأقل اعتراضاً objectional أي الإفرين Ephedrine 5% والفينيليفرين 0.5%، والأكزيلوميتازولين Xylome- 0.1% tazaline، لبضعة أيام فقط لأن التطبيق الطويل ينقص الشايط الهدبي وسوف يؤدي إلى احتقان ارتدادي. يجب عدم استعمال النافازولين naphazoline والأدرينالين والمزيج المحتلط من مضاد الهيستامين المضيق للأوعية والستيرويد الكظري والمصادات الحيوية. كثيراً ما قد تدخل القطرات الزيتية والبخاخات المستعملة لمدة طويلة إلى الرئتين وتسبب في النهاية التهاباً رئوياً شحمياً.

يفضل أحياناً أن تعطى الأدوية فمياً أكثر من إعطائها أنفياً. تتأثر هذه الأدوية مع حافضات ضغط الدم وقد تسبب فشلاً غير مفسر للمعالجة ما لم يستفسر عن المداواة الذاتية عند المريض. ولقد حدثت نوب من فرط ضغط الدم المميت عند المرضى الذين عولجوا من أجل الاكتئاب بمخبط أكسيداز أحادي الأمين عندما تناولوا هذه المستحضرات.

الصدمة Shock

التعريف. الصدمة هي حالة من عدم كفاية الإرواء الشعري (عوز الأكسجين) في الأنسجة الحيوية إلى المدى الذي تسبب فيه تأثيرات صائرة خلوية استقلالية (في البطانة الشعرية والأعضاء) وخللاً وظيفياً يتضمن إطلاق إنزيمات ومواد فعالة في الأوعية كما يحدث في حالة الحريان المنخفض أو حالة نقص انسياب الدم.

ينخفض نتاج القلب وضغط الدم في الحالات المتطورة

6 وهذه تتضمن، في الحقيقة، مزيجاً من المواد (autacoids) مثل، الكينينات kinins والبروستاغلاندينات، واللوكوترينات leukotrienes، والهيستامين، والأندروفينات endorphins والسيروتونين. يحرص السم، في صدمة الديفان الداخلي، أيضاً على تخليق أكسيد النيتريك NO، الموسع للأوعية الداخلي المسبب في الانخراط العديدة من الخلايا حدة الخلايا البطانية، التي تعد المصدر الرئيسي الطبيعي.

إحصار القلب، وكموسع للحدقة وكمضيق وعائي للمخاطبة، ولكن تم إحلال الأدوية الجديدة، التي غالباً ما تكون أفضل لأجل هذه الغايات. إنه يفيد أحياناً في الوهن العضلي الوبيل (عوامل أدرينية تعزز الانتقال العصبي العضلي الكولينرجي). أما السودوإيفيدرين فهو شبيه له.

الفيسيل بروبانولامين Phenylpropanolamine (نور إيفيدرين) هو مشابه ولكنه أقل تأثيراً على الجهاز العصبي المركزي. يترافق الاستعمال المطول للفيسيل بروبانولامين عند النساء كمفقد للشهية (مقهم) مع شذوذات في الصمام الرئوي pulmonary valve مما أدى إلى سحبه من بعض البلدان.

الأمفيتامين Benzedrine (Amphetamine) والدكسامفيتامين يفعلا بأسلوب غير مباشر. وبأدراً ما يستعملان من أجل تأثيراتهما المحيطة، التي تشبه الإيفيدرين، ولكن عادة ما يستعملان من أجل تأثيراتهما على الجهاز العصبي المركزي (تغفيق narcolepsy، نقص الانتباه عند الأطفال) (راجع الفصل 10 من أجل الوصف العام للأمفيتامين).

الفينيليفرين Phenylephrine يمتلك الفينيليفرين أفعالاً تشبه أفعال النورأدرينالين ولكن مدة فعله أطول، وقد تصل حتى الساعة. يمكن استعماله كمريل للاحتقان الأنفي (0.25% - 0.5% محلول)، ولكنه يعد مهيجاً أحياناً. في الجرعات التي تعطى عادة فإن التأثيرات العصبية المركزية قليلة، وكذلك التأثيرات المباشرة على القلب. ويستعمل أيضاً كموسع للحدقة ويخفض لفترة وجيزة الضغط في باطن العين.

مزيلات الاحتقان المخاطية

Mucosal Decongestants

كثيراً ما تستعمل مزيلات الاحتقان الأنفي والقصبي (مضيقات الأوعية Vasoconstrictors) في التهاب الأنف الأرجي، والركام، والسعال، والتهاب الجيوب، وفي الوقاية من التهاب الأذن الضغطي، كقطرات أنفية أو كبخاخ أنفي. استعملت جميع مضيقات الأوعية التي تمتلك تأثيرات ألفا لهذه الغاية مع مضاد هيستامين أو بلونيه (مستقبلة - H₁)، ولمحة خيارات قليلة فيما بينها. قد يحدث الضرر الإقفاري

- إذا كان المريض مصاباً بنقص حجم الدم أم لم يكن مصاباً به، أو كان هناك احتياج لعامل مؤثر في التقلص العضلي القلبي، أو لمضيق الأوعية أو لموسع الأوعية.

أنماط الصدمة Types of shock

In poisoning by a cerebral depressant في التسمم بمخمد دماغي
depressant أو بعد رضخ النخاع، إن السبب الرئيسي لنقص ضغط الدم، هو انخفاض المقاومة المحيطية الناجم عن نقص التوتر الوعائي. يمكن استرداد ناتج القلب بإمالة رأس المريض للأسفل ببساطة، وزيادة الضغط الوريدي الامتلاحي بتسريب السوائل، قد تنفع الأدوية الفعالة في الأوعية (نورأدرينالين، دوبوتامين).

In central circulatory failure في الفشل الدوراني المركزي
failure (الصدمة القلبية المنشأ مثل ما بعد احتشاء عضل القلب) ينخفض ناتج القلب وضغط الدم بسبب فشل المضخة؛ يعتمد الإرواء العضلي القلبي على الضغط الأهرري. ويكون العائد الوريدي طبيعياً أو مرتفعاً. قد يثير انخفاض ضغط الدم الآليات الودية الكظرية لفشل الدوران المحيطي.

ليس مدعشاً أن يكون استعمال الأدوية في الفشل المنخفض النتاج بسبب الصرور الحاد في عضل القلب غريباً للآمال. قد يرفع تضيق الأوعية (بناهضة المستقبل ألفا الأدرينية) المقاومة الوعائية المحيطية بزيادة الحمولة التلوية after load، ولكن ذلك العبء الإضافي على القلب المتضرر يمكن أن يقلص ناتج القلب بدرجة أكبر. قد يفشل تنبيه القلب بناهضة المستقبل β_1 الأدرينية، وتزيد هذه الناهضة استهلاك الأكسجين في عضل القلب وربما تسبب اضطراباً في نظم القلب. يقدم الدوبامين والدوبيكسامين deopexamine أو الدوبوتامين خياراً ملائماً إذا كان الدواء المقرر ضرورياً، يفضل الدوبوتامين لأنه يميل إلى توسيع الأوعية، فهو موسع لبغي inodilator. قد يكون مشط الفسفوديستراز الانتقائي مثل enoximone فعالاً، ما لم يحدد استعماله بنقص ضغط الدم.

إذا كان هناك بطء قلبي (أحياناً يكون كمضاعفة لاحتشاء عضل القلب)، فيمكن أن تزيد ناتج القلب

تماماً. يمكن أن يكون سوء توزيع الدم (الناجم عن التقلص، والتوسيع، والتحويل) كافياً لإحداث إصابة نسيجية حتى بوجود ناتج قلبي وضغط دم شرياني مرتفع (الصدمة الدافئة) كما في بعض الحالات الصدمة الإنتانية.

إن العصر الأساسي هو نقص انسياب الدم للأعضاء الحيوية مهما كان السبب، سواء أكان فشل المضخة (احتشاء عضل القلب)، أم خلل في توزيع الدم (الصدمة الإنتانية) أم فقد الحجم داخل الأمعاء (النزف وازدياد نفوذية الأوعية المتضررة بمنتجات الخلية الجرثومية، والحروق وعوز الأكسجين). وتعد وظائف الأعضاء الحيوية، أي الدماغ (الوعي، التنفس) والكلية (تشكيل البول) مؤشرات سريرية لكفاية إرواء هذه الأعضاء.

المعالجة يمكن أن تلخص كما يلي:

- معالجة السبب النزف، المرض المعدي، العوز القشري الكظري.
- إعاضة أي سوائل مفقودة من الدوران.
- إرواء الأعضاء الحيوية (الدماغ، القلب، الكلى) وصيانة ضغط الدم الوسطي.

إنَّ لجريان الدم (إبقاء الأكسجين) فضلاً عن ضغط الدم أهمية ملحّة كبيرة من أجل وظيفة الأعضاء الحيوية، إذ نحتاج إلى ضغط دموي ملائم لضمان الإرواء العصوي، ولكن قد يحافظ تضيق الأوعية المحيطية على ضغط شرياني طبيعي وسطي على الرغم من انخفاض ناتج القلب الشديد. سوف يكون جريان الدم إلى الأعضاء الحيوية غير كافٍ في هذه الظروف، وقد يتبعه فشل العديد من الأعضاء ما لم ينعش المريض بدرجة كافية.

يعتمد قرار أسلوب معالجة الصدمة على التقييم الفيزيولوجي المرضي:

- إذا كان ناتج القلب وكذلك الجريان الدموي المحيطي غير كافيين (حجم نبض منخفض، تقبض محيطي بارد).
- إذا كان ناتج القلب طبيعياً أو عالياً وجريان الدم المحيطي كافياً (حجم نبض جيد، توسع محيطي دافئ)، ولكن يوجد سوء توزيع للدم.

بالإحصار المبهمي vagal block بالأثريين الذي يُعجل سرعة القلب.

الصدمة الإنتانية Septic shock هي إلتان وخيم مع نقص ضغط الدم الذي لا يصحح بالإعاضة الكافية للحجم داخل الأوعية. يتسبب عن ذيفان داخلي لعدد السكاريد الشحمي (LPS) من الكائنات الحية السلبية الغرام، فتبتدئ باستجابات المضيف الالتهابية والمحفزة للتخثر عبر إطلاق السيوكينات مثل الإترلوكين Interleukins، مما ينتج عنها انتشار الضرر البطاني الذي يكون مسؤولاً عن العديد من التظاهرات الضائرة للصدمة، التي تتضمن فشل العديد من الأعضاء. ثمة توسع وعائي محيطي مع انخفاض ضغط الدم نتيجة تفعيل أكسيد التريك بعدد السكاريد الشحمي LPS والسيوكينات، يبدأ ذلك بتفرغ ودي شديد يسبب تضيق الشريينات والأوردة، وقد يكون ناتج القلب عالياً أو منخفضاً بحسب توازن هذه التأثيرات. ثمة حُمض وعوز مترك للأوكسجين المحيطي للأعضاء الحيوية. تتوسع الأوردة وتحدث تجمعة وريدية ولذا يمتلئ الدم في المحيط وينخفض حجم الدوران الفعال بسبب ذلك، ويفقد السائل في الحيز خارج الوعائي بسبب الضرر البطاني الناجم عن المنتجات الجرثومية.

عندما تشخص الصدمة الإنتانية، يجب إعطاء مضادات المكروبات بجرعة عالية وبسرعة بعد أخذ الدم للزرع (راجع الفصل 13). إن الغاية الرئيسية من المعالجة هي استرداد ناتج القلب وإرواء الأعضاء الحيوية بتعجيل العائد الوريدي إلى القلب ومعاكسة سوء توزع الدم. ويمكن تحصيل ذلك بزيادة الحجم داخل الوعاء الذي يُرشد بالضغط الوريدي المركزي لاحتساب التحميل المفرط للقلب. يعدّ الأكسجين أساسياً لأنه غالباً ما يوجد إرواء رئوي متفاوت.

بعد أن يوطد الإنعاش بالسوائل بدرجة كافية، يجب إعطاء عامل مؤثر في التقلص العضلي. يعدّ النورأدرينالين -noradr- enoline الخيار الدوائي المؤثر في التقلص العضلي في الصدمة الإنتانية إذ يزيد تأثيره الفعول على مستقبل ألفا الأدرينية من متوسط الضغط الشرياني وقد يرفع تأثيره المعتدل على المستقبلة (β) بيتا الأدرينية من ناتج القلب، أو على الأقل

يصونه عندما تزداد المقاومة الوعائية المحيطية. قد يضاف الدوبوتامين لكي يزيد نتاج القلب.

يفضّل بعض الأطباء السريين استعمال الأدرينالين بدلاً من النورأدرينالين بالإضافة إلى الدوبوتامين، لأن له تأثيرات ألفا (α) وبيتا (β) التي تكون ملائمة في مجموع الصدمة الإنتانية، قد يفاقم نقص التروية الحشوية والحماض اللاكتيكي.

هبوط ضغط الدم (التصلبي العصيدي) في الداء الوعائي المُسد Hypotension in (atherosclerotic) occlusive vascular disease يكون خطراً، خاصة عند المرضى المعتمدين على الضغط لتوفير جريان الدم الضروري للأعضاء الحيوية الذين تكون أوعية الإمداد supplying vessels لديهم غير قادرة على التوسع. لا بد من المحافظة على ضغط شرياني متوسط كافٍ، وذلك بانتقاء عامل مؤثر على التقلص العضلي inotropic.

اختيار الدواء في الصدمة

CHOICE OF DRUG IN SHOCK

من خلال المعرفة الحالية، سوف يكون الدواء المفضل هو الذي ينه عضل القلب ويعدل انتقالياً المقاومة المحيطة فيزيد من الجريان الدموي للأعضاء المحيطية.

• الدوبوتامين يستعمل عندما يكون التأثير في التقلص العضلي القلبي هو المطلوب الرئيسي.

• الأدرينالين يستعمل عندما يتطلب عامل أكثر فعالية في التقلص العضلي من الدوبوتامين، كما يحدث عندما ينقص الفعل الموسع للأوعية للدوبوتامين من متوسط الضغط الشرياني.

• النورأدرينالين يستعمل عندما يكون تضيق الأوعية الأولية الأولى بالإضافة إلى التأثير في التقلص العضلي القلبي القليل كما في الصدمة الانتاجية.

رصد استعمال الدواء Monitoring drug use

إن الرصد المعاصر بطرق باضعة invasive وغير باضعة معقد ويُجرى في وحدات محصنة ومجهزة لذلك. إن التعليق

منتجات الهلام Gelatin products (Gelofusine, Haemaccel) تمتلك تأثيرات لاسترداد البلازما (من 2 - 3 ساعات في أفضل الحالات).

النشا الإيثري Etherified starch يمتلك تأثيرات مختلفة واسعة على حجم البلازما، وتمتلك المحاليل ذات الوزن الجزيئي العالي (450.000) تأثيراً استردادياً للحجم حتى 6 - 12 ساعة، بينما يدوم النشا ذو الوزن الجزيئي المتوسط 4 - 6 ساعات.

تتضمن التأثيرات الضائرة تفاعلات تأقية -anaply lactoid، ويمكن أن يسبب الدكستران dextran و hetastarch اختلال الآليات الاستتبابية haemostatic.

نقص ضغط الدم الانتصابي المزمن

Chronic orthostatic hypotension

كثيراً ما يحدث نقص ضغط الدم الانتصابي المزمن مع ازدياد العمر، ومع الفشل الأولي المترقي للجهاز العصبي المستقل، وعلى نحو ثانوي مع الباراكسونية والسكري. يمكن محاكاة الملامح السريرية بنفاد depletion للملح. تفرق كلا الحالتين بوضوح بقياس المستويات البلازمية للنورأدرينالين (بالاستلقاء والانتصاب) والرينين Renin. ترتفع هذه المستويات في حال نفاد الملح saline depletion ولكن تنجم معظم أسباب نقص ضغط الدم الخفيض عن فشل الجهاز العصبي المستقل.

لما كان ضغط الدم يمكن أن يعدّ كأحد نواتج "الحجم" volume وكمصيق الأوعية vasoconstriction والمعالجة الأولية المنطقية لنقص ضغط الدم الانتصابي تكون بتوسيع حجم الدم باستعمال سترويد قشري كظري مثبت للصوديوم (فلودروكورتينون⁸) أو ديزموبريسسين desmopressin (الفصل 37) - إضافة إلى جورب دعم مطاطي elastic support stocking لإنقاص التجمعة الوريدية الدموية عند الانتصاب. كثيراً ما يصعب إنتاج أفعال مضيقات الأوعية الداخلية

الحالي هو مجرد نظرة عامة وسوف يتطلب الرصد على نحو طبيعي انتبهاً شديداً لسرعة القلب وطمه، ولصعط الدم، ولتوازن السوائل، ولجريان البول، ولتبادل الغازات الرئوية وللصعط الوريدي المركزي. إذ يعدّ استعمال الأدوية في الصدمة ثانوياً للتقييم المضبوط للحالة القلبية الوعائية (خاصة الجريان المحيطي) والتدبير العلاجي الأساسي للحالات الأخرى كعلاج العدوى infection وصيانة الحجم داخل الأوعية.

استرداد الحجم داخل الأوعية⁷

Restoration of intravascular volume

إن الإعاضة السريعة في الحالة الإسعافية أهم من طبيعتها إذ إن المحاليل البلورية crystalloid مثل المحلول الملحي المساوي للتوتر isotonic saline ومحلول هارتمان بلازما فعالة فوراً ولكنها سرعان ما تغادر الدوران. (لاحظ أن الدوكستروز غير فعال تماماً بسبب توزيعه عبر حجيرات داخل الخلايا وخارجها). تبقى الجزيئات الكبيرة (الغروانيات colloids) في الدوران لمدة أطول. قد يستعمل كلا الصنفين (البلوراني والعرواني) معاً.

يبقى اختيار البلوراني أو الغرواني من أجل إنعاش السوائل مثاراً للجدل. لا توجد تجارب معشاة استباقية ذات قدرة كافية في كل من الإلتان أو الرضح لتكشف الفرق الهام في معدل الوفيات. إن الألبومين albumin مرتفع الثمن نسبياً ولا يقدم ميزة عن الغروانيات التخليفية الأرخص مثل النشا الإيثري etherified.

تتضمن المحاليل الغروانية المساوية التوتر ذات الجزيئات الكبيرة ما يلي: الدكستران dextrans (غلوكوز مكوثر glucose polymer)، والهلام (كولاجين محله) وهيدروكسي إيثيل النشا.

الدكستران Dextran 70 (الوزن الجزيئي 70.000) يمتلك تأثيراً استردادياً للبلازما يدوم 5 - 6 ساعات، ويستعمل الدكستران 40 لإنقاص لزوجة الدم ولتحسين جريان الدم المحيطي.

⁸ قد لا تؤثر الجرعات المعتادة على حجم الدم، ولد تعمل بتحسيس لمستقبلات الأدرينية الوعائية.

⁷ Nolan J 2001 Fluid resuscitation for the trauma patient. Resuscitation 48: 57-69.

يكون الأمين ذو الفعل غير المباشر ناجحاً، عند هؤلاء المرضى، وحرت معايرة كمية من Bovril (شراب خلاصة اللحم الغنية بالتيرامين tyramine-rich meat extract drink) الذي تطلبته مريضة حتى تستطيع الوقوف⁹.
ولقد استعمل الإريثروبويتين بنجاح (يزيد الهيماتوكريت لزوجة الدم).

الملخص

- يستعمل الذراع الأدريني للجملة المستقلة النورأدرينالين (نور إيبينفرين) كناقل عصبي.
- يعد الأدرينالين (إيبينفرين) على خلاف النورأدرينالين، هرموناً دورانياً.
- يفعل هذان الكاتيكولامينان على المستقبلات الأدرينية نفسها: α_1 و α_2 التي تحصر بالتيفونوكسي بنرامين وليس بالبروبرافولول، و β_1 و β_2 التي تحصر بالبروبرافولول وليس بالتيفونوكسي بنرامين. إن النورأدرينالين أضعف عشرين مرة كناهض لمستقبل β_2 من الأدرينالين.
- لقد جرى التمييز الأولي بين أصناف المستقبلات بتحديد القدرة على الاختلاف بين اثنين من الناهضات (أو المناهضات) لتحاكي تأثيرات الكاتيكولامينات أو تحصرها.
- غالباً ما ترتبط هذه الفروق باختلاف نمط المستقبل على نسيجين مختلفين، فمثلاً تنتبھ القلوصية القلبية بالمستقبلات β_1 وتتوسع القصبات بالمستقبلات β_2 .
- يتوافق التمييز بين مستقبلات α_1 و α_2 مع توضعها الرئيسية في الأوعية الدموية (مسببة تضيق للأوعية) والعصبونات.
- يمكن أن تستخدم الكاتيكولامينات نفسها في المعالجة عندما تكون سرعة البدء والتعديل مرغوبة. تستعمل محاكيات انتقائية لكل من نمطات المستقبلات الأربعة الرئيسية للتوضعات الإفرادية، مثلاً: α_1 من أجل مزيلات الاحتقان الأنفي، α_2 من أجل نقص ضغط الدم المجموعي، α_1 من أجل فشل القلب أو الصدمة، β_2 من أجل التصيق العصبي.
- يستعمل جِصار كل من α و β في فرط ضغط الدم، يستعمل جِصار بيتا الانتقائي في الذبحة ومثل القلب.

المنشأ ولاسيما التي تنطلق انتقائياً عند الوقوف، لتحقيق سوائية ضغط الدم normotension بدون فرط ضغط الدم الاستلقائي. بسبب اختطار فرط ضغط الدم عند المريض الذي يكون بوضعية الاستلقاء فقد تلتبس زيادة معتدلة في ضغط الدم الانتصابي فقط، والحمد لله فعادة ما يكفي الضغط الدموي الانتصابي ما بين 85 - 90 ميلي متر زئبقي للمحافظة على إرواء دماغي عند هؤلاء المرضى. لقد اختبرت بضعة أدوية بأسلوب مهني وربما يوصى بها بموثوقية. إن الكلونيدين Clonidine واليندولول pindolol هما ناهضان جزئيان للمستقبلات α و β على التوالي، ولذا فقد يكونان من الناهضات الأكثر فعالية في حال غياب الناهض الداخلي المنشأ، أي النورأدرينالين بالمقارنة مع الأشخاص الأسوياء. إن الميدودرين Midodrine، ناهض لمستقبل ألفا الأدرينية، وهو الدواء الوحيد المضيق للأوعية المصادق عليه في المملكة المتحدة لمعالجة نقص ضغط الدم الانتصابي. ويجب أن يعطى بجرعات 5 - 15 ميلي غرام ثلاثة مرات يومياً.

يحدث انخفاض ضغط الدم (الذي قد ينجم عن عود توزع الدم إلى الباحة الحشوية) الذي يميز هذه الحالة ولاسيما بعد الإفطار (يكون حجم الدم منخفضاً في الصباح) قد تطف جرعات كبيرة من الكافيين caffeine (كوبين كبيرين من القهوة) هذه الحالة، ولكن يلزم أخذها قبل الوجبة باكراً في وجبة الطعام. قد ينجم الفعل عن إحصار مستقبلات الأديوزين الموسعة للأوعية الحشوية. بقي إعطاء مضاهي السوماتوستاتين، octreotide، من نقص الدم بعد الأكل، ولكن يجب حقنه تحت الجلد مرتين يومياً مما يجعل الدواء غير مرشح للاستعمال عند هؤلاء المرضى.

قد ينتج بعض التفاوت في التمارير المقدمة للمعالجة الدوائية عن الفروق في الوظيفة الأدرينية المعتمدة إما على التنكس المركزي، أو المحيطي، أو قبل العقد، أو خلف العقد، أو نتيجة التبدلات ذات العلاقة بالعمر age-related في المستقبلات الأدرينية في الأعضاء الانتهازية end-organs. أما في التنكس المركزي المستقل، "الضمور المتعدد الأجهزة"، فلا يزال النورأدرينالين موجوداً في النهايات العصبية الودية المحيطية. وقد

Karet F E et al 1994 Bovril and moclobemide: a novel therapeutic strategy for central autonomic failure. Lancet 344. 1263-1265

- Evans T W, Smithies M 1999 ABC of intensive care. Organ dysfunction. British Medical Journal 318: 1606-1609
- Ewan P W 1998 Anaphylaxis. British Medical Journal 316: 1442-1445
- Insel P A 1996 Adrenergic receptors -- evolving concepts and clinical implications. New England Journal of Medicine 334: 580-585.
- Lynn W A 1999 Severe sepsis. In: Pusey C (ed) Horizons in medicine. Royal College of Physicians of London, London, p 55-68
- Wheeler A P, Bernard G D 1999 Treating patients with severe sepsis. New England Journal of Medicine 340: 207-214

GUIDE TO FUTURE READING

- Ahlquist R P 1948 A study of adrenotropic receptors. American Journal of Physiology 153: 586-600
- Astiz M E, Rackow E C 1998 Septic shock. Lancet 351: 1501-1505
- Bernard G D et al 2001 Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. New England Journal of Medicine 344: 699-709
- Brown M J 1995 To β -block or better block? British Medical Journal 311: 701-702
- Califf R M, Bengtson J R 1994 Cardiogenic shock. New England Journal of Medicine 330: 1724-1730

فرط ضغط الدم الشرياني، الذبحة الصدرية، واحتشاء عضل القلب

Arterial hypertension, angina pectoris, myocardial infarction

فرط ضغط الدم: كيف تفعل الأدوية

Hypertension: how drugs act

ضع بالحسبان العلاقة التالية:

ضغط الدم = ناتج القلب × المقاومة المحيطية

لذا تقوم الأدوية بخفض ضغط الدم كما يلي:

- توسع الأوعية المقاومة الشريانية، إذ يمكن تحصيل التوسع من خلال تنبيه مباشر للخلايا العضلية الملساء الوعائية، بتنبيه إنتاج أكسيد النترريك (NO)، أو بإحصار مضيقات الأوعية الداخلية المنشأ، النورأدرينالين (النورأبينفرين) والأنجيوتنسين.
- توسيع أوعية المواسعة *capacitance* الوريدية، تنقص العائد الوريدي للقلب (طليلة التحميل preload) مما يؤدي إلى نقص ناتج القلب، ولاسيما في الوضعية القائمة.
- إنقاص قلبية القلب وسرعة القلب.
- نفاذ صوديوم الجسم. وهنا ينقص حجم البلازما (على نحو عابر) وينقص الاستجابة الشريانية للنورأدرينالين (نورأبينفرين).

تخفض الأدوية الخافضة لفرط ضغط الدم الحالية الصعط الدموي بتداخل ضئيل في التحكم الاستتبابي homeostatic control مثل تبدل الوضعة والتمرين.

الذبحة الصدرية: كيف تفعل الأدوية

Angina pectoris: how drugs act

يمكن أن ينظر إلى الذبحة على أنها مشكلة في الإمداد

الملخص

يُعدّ فرط ضغط الدم ومرض القلب التاجي (CHD) هامين جداً، إذ يصيب فرط ضغط الدم حوالي 20% من إجمالي السكان في الولايات المتحدة الأمريكية ولاسيما الأشخاص فوق عمر الخمسين عاماً. أما مرض القلب التاجي فهو سبب الوفيات لدى 30% من الذكور و22% من الإناث في إنجلترا وويلز.

يتطلب التدبير العلاجي الانتباه إلى التفاصيل السريرية والفارماكولوجية. ستؤطر للطريقة التي تفعل بها الأدوية وستوصف الأدوية بحسب الصنف:

• فرط ضغط الدم والذبحة الصدرية.

• الأدوية المستعملة في فرط ضغط الدم والذبحة.

• مُدرات البول.

• موسعات الأوعية،

للذئرات العضوية، مُحصرات قنوات الكالسيوم، مثبطات

الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، مُحصرات مستقبلات

الأنجيوتنسين.

• الأدوية المُحصرة للمستقبلات الأدرينية، للنهاية العصبية للونبة

المحيطة ألفا وبيتا.

• الأدوية المُحصرة للعقد المستقلة.

• الجهاز العصبي المركزي.

• معالجة للذبحة الصدرية.

• المتلازمات التاجية الحادة واحتشاء عضل القلب.

• فرط ضغط الدم الشرياني.

• للوظيفة الجنسية والأدوية القلبية للوعائية.

• ورم القوات Phaeochromocytoma.

supply والطلب demand. فإما أن تزيد الأدوية المستعملة في الذبحة الصدرية من إمداد الأكسجين والمغذيات nutrients أو تنقص من طلبها أو تقوم بكل ذلك.

يمكن أن يزداد الإمداد بعمل القلب واحتياج عضل القلب للأكسجين بوساطة:

- توسيع الشرايين التاجية.
- إبطاء القلب (الجريان التاجي)، الذي يحدث استثنائياً في الالتهاب، الذي يطول عندما تنخفض سرعة القلب.

قد ينقص الطلب بوساطة:

- إنقاص الحمولة التلوية afterload (مثل المقاومة المحيطية) حيث ينقص من عمل القلب في الإرواء النسيجي.
- إنقاص طليعة التحميل preload (مثل ضغط الامتلاء الوريدي) وفقاً لقانون ستارلينغ القلبي، فينقص عمل التحميل workload ولذلك يختلف طلب الأكسجين بالشد stretch الحاصل في ألياف العضلة القلبية.
- إبطاء القلب.

الأدوية المستعملة في فرط ضغط الدم والذبحة

Drugs used in hypertension and angina

يستعمل في فرط ضغط الدم والذبحة مجموعتان من الأدوية تضم مُحصرات بيتا الأدرينية ومُحصرات قنوات الكالسيوم. تستعمل العديد من أدوية فرط ضغط الدم في معالجة فشل القلب أيضاً.

مُدرات البول Diuretics (راجع الفصل 26)

تفيد مُدرات البول ولاسيما الثيازيدات كحافضات لضغط الدم. إذ تسبب فقداناً أولياً للصوديوم مع تقلص موازٍ في حجم الدم والسوائل خارج الخلية. قد يصل هذا التأثير حتى 10% من الصوديوم الإجمالي في الجسم ولكنه لا يدوم. وأما بعد عدة أشهر من المعالجة، فإن التأثير الرئيسي الخافض لضغط الدم يعكس نقص استجابة الأوعية المقاومة تجاه مضيقات الأوعية الداخلية المنشأ، ولاسيما النورأدرينالين وقد يكون التحسس هذا نتيجة نفاذ depletion الصوديوم، وتعدُّ

الثيازيدات عموماً أكثر فعالية من مُدرات البول العروية Loop Diuretics كموامل خافضة لضغط الدم، وتوحي البينة بأن الثيازيدات تمتلك فعلاً مستقلاً على قناة أيونية غير مُستَعرَفة في أغشية الخلية العضلية للمساء الوعائية. ويتأخر تأثيرها الأعظمي على ضغط الدم لعدة أسابيع ويفضل إضافة أدوية أخرى بعد ذلك. لقد أدت التأثيرات الاستقلالية الصائرة للثيازيدات على بوتاسيوم المصل وشحوم الدم وعلى تحمل الغلوكوز واستقلاب حمض البول إلى اقتراح الاستبدال بأدوية أحدث لا تمتلك هذه التأثيرات. ولقد تبين الآن أن الجرعات العالية من الثيازيدات التي كانت قد استعملت في الماضي كانت غير ضرورية، وتبين أن الجرعات المنخفضة من البندروفلوزايد (بندروفلوميثايزيد) 1.25 - 2.5 ميلي غرام/يوم أو أقل، أو (هيدروكلورثيازيد 12.5 - 25 ميلي غرام)، كلاهما فعالة وجيدة التحمل. وتعد كذلك من العوامل الخافضة لضغط الدم الأرخص المتوافرة عالمياً وقد أثبتت العديد من التجارب بأنها فعالة جداً في الوقاية من المضاعفات الرئيسية لفرط ضغط الدم واحتشاء عضل القلب والسكتة. إن ميرة إنقاص الإفراغ الكلوي للكالسيوم الخُرُص بالثيازيدات قد يُنقص، بالمعالجة المديدة، من حدوث كسور الورك Hip fractures عند المرضى المسنين ويمنع النساء المصابات بتخلخل العظم التالي للإياس.

موسعات الأوعية Vasodilators

النترات العضوية ORGANIC NITRATES

أدخلت النترات العضوية (والنتريت nitrite) في المدواة في القرن التاسع عشر. يطلق تحرر النتروجين في الخلية العضلية للمساء أكسيد النتريك (NO) الذي يُعد الموسع الوعائي الفيزيولوجي الرئيسي، وينتج على نحو طبيعي من قبل الخلايا البطانية. تنشط الموسعات النتروجينية Nitrodilators (مصطلح جنيس للأدوية المطلقة أو المحاكية لفعل أكسيد النتريك (NO))

¹ Murrelly, W 1879 Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris. Lancet 1:80 - 81
Sobrero في عام 1847 الذي أصيب بمصاع وخيم عند تطبيقه على اللسان.

البلازمي للحالة المستقرة المستمرة يمنع حدوث التحمل. ويكون ذلك سهلاً بالاستعمال المتقطع لثلاثي نترات الغليسرين، ولكن لابد بالنسبة للترات التي تمتلك عمراً نصفاً أطول أن توضع بحطة للجرعة بحيث تسمح بتركيز بلازمي منخفض لمدة 4 - 8 ساعات، خلال الليل مثلاً، ويمكن على نحو بديل نزع اللطابخات بطريقة الأدمة Transdermal لبضع ساعات إذا اشتبه بالتحمل.

الاستعمالات Uses كثيراً ما تستعمل النترات لتفريج الذبحة الصدرية وأحياناً في فشل الطين الأيسر. وإن نقص ضغط الدم المفرط سوف يقص من الجريان التاجي بالإضافة لإحداثه إغماء Fainting ناتجاً عن نقص جريان الدم الدماغى، ولذا لابد من اجتناب الجرعة المفرطة العارضة accidental overdosing. يجب أن يعرف المريض المصاب بالذبحة علامات الجرعة المفرطة أي الخفقان، والدوخة، وتعيم الرؤيا، والصداع، والبيغ الذي يتبعه الشحوب ويجب أن يعرف ماذا يفعل من أجل ذلك.

إن الاكتشاف بأن انسداد الشريان التاجي بالخثار Thrombosis يكون منقطعاً ويتطور تدريجياً على مدى ساعات ويتشارك مع تشنج وعالي vasospasm في أجزاء أخرى من الشجرة التاجية قد جعل من استعمال ثنائي النترات (Isoket) بالتسريب الوريدي المستمر المعدل حسب درجة الألم، منطقياً، وفعالاً، ومسكناً في الذبحة اللامستقرة.

يمكن أحياناً الحصول على التفريغ العابر للألم الناتج عن تشنج العضلات الملساء الأخرى (مغص colic)، ولذا فإن تفريغ الألم الصلري بوساطة النترات لا يثبت تشخيص الذبحة الصدرية. يمنع استعمال النترات في الذبحة الماحجة عن فقر الدم. **التأثيرات الضائرة Adverse effects.** يُعد الوهن الناتج عن انخفاض ضغط الدم الناتج عن الجرعة المفرطة التأثير الجانبى الأشيع، إذ يجب أن يقى المريض مستقياً وساقاه مرفوعتان لأعلى من مستوى الرأس ليرمم العائد الوريدي للقلب.

الفوانيلات المحلقة guanylat cyclase الدوابة في الخلايا العضلية الملساء الوعائية وتسبب زيادة تراكيز cGMP (أحادي الفسفات غوانوزين). ويؤلف هذا بدوره المرسال الثانى الذي يدل من تدفق الكالسيوم إلى داخل الخلية، وينقص من الكالسيوم المخزن ويحرض على الارتخاء. تكون النتيجة التوسع المسم في الأوردة (أوعية الموسعة capacitance vessels) والتوسع الأقل مدى في الشرييات (أوعية المقاومة resistance vessels)، ويحدث بذلك انخفاض في ضغط الدم الذي يكون وضعياً postural في البداية، وتوسع في الشرييات التاجية الكبيرة. قد تأخذ steal بعض موسعات الأوعية الدم بعيداً عن الشريين المصابة بالعصيدة، مع اضافتها لأكسيد النتريك NO الداخلي المنشأ. تتراعى العصيدة Atheroma مع علة في الوظيفة البطائية، ينتج عنها نقص اطلاق أكسيد النتريك NO وتعجيل تحريمه من قبل LDL المؤكسدة في العصيدة (راجع الفصل 25).

يسبب التوسع الوريدي نقصاى العائد الوريدي venous return وانخفاض ضغط البطن الأيسر الامتلاحي مع نقص حجم الضربة stroke volume، ولكن يكون نتاج القلب (بالدقيقة) ثابتاً بوساطة منعكس تسرع القلب المحرض بانخفاض ضغط الدم.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. تمتص النترات جيداً عبر الجلد والسطح المخاطي للفم أو جدار الأمعاء. تخضع النترات الممتصة من الأمعاء لاستقلاب واسع بالمرور الأولي في الكبد، لذا لوحظ بأن الطريق الهضمي يتطلب جرعات أكبر بكثير من تلك المطبقة تحت اللسان (وهذا يشرح لماذا ينتهي تأثير القرص تحت اللسان عندما يبلع). يتم الاستقلاب بنزع النتروجين denitrated أولاً ثم تقترن مع حمض الغلورونيك glucuronic acid. يختلف العمر النصفي للترات (انظر أدناه) ولكن يكون العمر النصفي لثلاثي نترات الغليسيريل (GIN) بين 1 - 4 دقيقة.

التحمل Tolerance. يأتسى ويذهب (ساعات) تحمل الصداع المميز لموسع الأوعية². وأن التأكد من تجنب التركيز

الأسود ولقد اختر بعضهم المداومة على مدحولها باستعمال أسطرة رأسية مُشتركة بالترات (امتصاص مطبق الأدمة) بدلاً من التعرض للصداع وعودة اكتساب التحمل على نحو متواتر سريع

² يتعرض عمال التصحيرات إلى سعة ملوثة بالترات يفقدونها أثناء عطلة لمدة

التي عمرها أكثر من ثمانية أسابيع، أو التي تعرضت للحرارة تفقد فعاليتها بالتخثر وتتخلص منها. يجب أن يتوقع المرضى أيضاً بأن القرص قد يسبب إحساساً حاراً تحت اللسان لأنه يحتوي مضغوطة من GTN وإذا كان عمره التخزيني على الأقل ثلاث سنوات. يعدّ النتروغليسيريل الخيار النواحي في معالجة نوبة الذمة الصدرية.

يجب مضغ الأقراص حتى تذوب تحت اللسان أو توضع في التلم الشدقي، إذ يكون الامتصاص المعول عليه أسرع. يحتاج المرضى بعض الزمن حتى نضمن بأنهم قد فهموا طريقة أخذ الأقراص، وبأن شعورهم بامتلاء الرأس غير مؤدٍ، يبدأ فعلها خلال دقيقتين ويوم حوالي 30 دقيقة، وتتوفر الجرعة في القرص المعياري بقوة 300 ميكروغرام و500 أو 600 ميكروغرام. قد يستعمل المرضى حتى 6 ميلي غرام يومياً إجمالاً ولكن المرضى الذين يتطلبون أكثر من 2 - 3 أقراص بالأسبوع يجب أن يتناولوا مستحضرات مديدة. يؤخذ النتروغليسيرين في بدء الألم وكذلك قبل أي جهد قد يؤثر الألم حيث يمتلك فعلاً مباشراً تقائياً.

تتوافر أيضاً أقراص ذات إطلاق مستمر شديقة (suscared) 1 - 5 ملي غرام. يكون الامتصاص جيداً من السبيل المعدي المعوي ولكن هناك استقلاب شامل بالعبور الكبدي الأولي ولذا يفضل الطريق تحت اللسان أو الطريق الشدقي، ويكون البديل الضبوب القموي القياسي الذي يرذ تحت اللسان (spray nitroliguanal).

للوقاية For prophylaxis، يمكن أن يعطى النتروغليسيرين GTN فموياً (شدقياً أو مضعاً، Sustac). أو المستحضر المستمر الإطلاق، أو عن طريق الجلد على شكل لطاخة أو مرهم. قد تكون هذه المستحضرات مفيدة عند ضحايا الذمة المزمنة⁴

بزل الوريد Venepuncture: قد يساعد المرهم على بزل الوريد الصعب، وقد تقي اللطاخة بطريق الأدمة المجاورة لمقر

ربما ينجم صداد التترات والذي ربما يكون وحيماً عن شد stretching الأنسجة الحساسة للألم حول الشرايين السحائية مما ينتج عنه نبضان pulsation مرافق لتوسع الأوعية الموضعي. يجب تصفيف الجرعة إذا كان الصداد وحيماً تحدث الميتهموغلوبينية بالجرعة الثقيلة heavy dosage.

التأثر Interactions. كانت الملاحظة الهامة لاستعمال التترات (وموسعات أكسيد التريك NO-dilators عموماً) ذات التأثير الواسع كموسعة للأوعية هي المشاهدة عند المرضى الذين يتناولون مثبط الفسفوديستراز (PDE) أي السيلدينافيل sildenafil (فياغرا Viagra). إذ يستهدف هذا العامل الشكل النظير isoform من الفسفوديستراز PDE (PDE-5) المعرّ عنه في جدار الوعاء. لا تسبب مثبطات PDE للميثيل اكرانتيّة الأخرى مثل الثيوفيلين تأثيراً شبيهاً لأنها مثبطات ضعيفة للفسفوديستراز حتى بالجرعات الفعالة في الربو. بيت التقارير عدداً من الوفيات في الفترة المحيطة بالجماع pericotal، عند المرضى الذين يتناولون سيلدينافيل، ولقد عزيت إلى الانخفاض الكبير في ضغط الدم الذي يحدث عند استعمال التترات، وهو ما يعدّ فكماً ironic على عامل يستعمل كخط أولي في خلل الانتعاض الوظيفي dysfunction erectile، والذي طور أصلاً كدواء لمعالجة الذمة³.

ثلاثي نترات الغليسيريل GLYERYL TRINITRATE (انظر أعلاه أيضاً)

إنّ ثلاثي نترات الغليسيريل (1879) (ترينترين trintrin، نتروغليسيرين GTN) (عمره النصفى 3 دقائق) هو سائل زيتي غير قابل للاشتعال ينفجر بالارتجاج بقوة أكبر من البارود. ولقد قام الأطباء بمزجه مع مواد خاملة وصنعه على شكل أقراص عديمة الضرر وثابتة إلى حد ما، ولكن الأقراص

³ نرقش باد الوفيات من السيلدينافيل تعكس على نحو كبير حقيقة استعماله عند المرضى ذوي الاحتصار القلبي الوعائي الكبير. ولكن تظهر المعطيات الثالثة للمسويق حقيقة أنّ الوفيات بعد أخذ السيلدينافيل من أجل فشل الانتعاض كانت أكبر بمخمس مرة من البروستاديل، عامل الخط الأول السابق. Mitka M 2000 Journal of the American Medical Association 283: 590.

⁴ معيدة، ولكنها ليست مأمونة دائماً. إنّ إزالة الرجفان الخدائي paddles مع لطاعات التترات يجعل معها توليفة combination انفجارية، لا تعدّ دائماً موضع اهتمام المريض بامتلاك لطاخة غير مُستحوذة بقدر الإمكان (Canadian Medical Association Journal 1993 148: 790).

التسريب الوريدي من التسرب والالتهاب الوريدي وتطيل بقاء التسريب.

ثنائي نترات إيزوسوربيد Isosorbide dinitrate (Cedocard) عمره النصفى عشرين دقيقة ويستعمل للوقاية من الذبحة الصدرية ومن أجل الفشل القلبي الاحتقاني (أقراص تحت اللسان، أقراص للبلع). تنوهر مستحضرات للإعطاء الوريدي 500 ميكروغرام/ميلي لتر (Isoket). تستعمل في فشل البطين الأيسر والذبحة اللامستقرة.

أحادي النترات إيزوسوربيد Isosorbide mononitrate (Elantan). عمره النصفى 4 ساعات، يستعمل للوقاية من الذبحة (أقراص للبلع). يكون الاستقلاب بالعبور الأولي الكندي أقل من ثنائي النترات، ولذا يحول على التوافر البيولوجي أكثر.

رباعي نترات خماسي الأيثريتول Pentaerythritol tetranitrate (peritrate). عمره النصفى 8 ساعات وهو أقل نجاعة من مستقله رباعي نترات الأيثريتول (عمره النصفى 11 ساعة).

مُحَصِّرات قنوت الكالسيوم

CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

يُكْتَنَف الكالسيوم في بدء تقلص الخلايا العضلية للمساء والخلايا القلبية وانتشار الدفعة القلبية cardiac impulse. لقد وصفت أفعاله على الخلايا القلبية الناعمة والنسج الموصلة في الفصل 24.

خلايا العضلية للمساء الوعائية Vascular smooth

muscle cells. يتطلب تقلص هذه الخلايا تدفق الكالسيوم لداخل الخلية عبر غشاء الخلية. يحدث ذلك عبر القنوات الأيونية ion channels التي تكون نوعية جداً تجاه الكالسيوم وتدعى قنوت الكالسيوم البطيئة slow تُمَيِّز عن القنوت السريعة fast التي تسمح بدخول الصوديوم وخروجه.

يسمح تفعيل قنوت الكالسيوم من خلال جهد الفعل Action potential بدخول الكالسيوم إلى داخل الخلايا. يتبع ذلك أحداث متوالية ينتج عنها تفعيل البروتينات القلوصة، أي الأكتين والميوزين اللذين يقصران اللييفة العضلية ويقصران

العضلة للمساء. ينطلق الكالسيوم خلال الارتقاء من اللييفة العضلية، ولما كان لا يزن في الحلية فهو يخرج ثانية عبر القناة. تبط مُحَصِّرات قنوت الكالسيوم (تدعى أيضاً دخول الكالسيوم) مرور الكالسيوم عبر قنوت الكالسيوم الغشائية المعتمد على الفولطاج من الصنف L (فتح مديد) في العضلة القلبية والنسج الموصلة والعضلات للمساء الوعائية ونقص توافر الكالسيوم داخل الخلايا وتسبب ارتقاء عضلياً^٤.

لله ثلاثة أصناف متميزة بنيوياً من مُحَصِّرات قنوت الكالسيوم وهي:

- ثنائي هيدروبيريدين dihydropyridines (مستحضرات عديدة).
- فينيل أليكلامين phenylalkylamine (ولاسيما الفيراباميل).
- بنزوثيازيبين benzothiazepine (ديلتيازيم).

يمكن شرح الفروقات بين التأثيرات السريرية جزئياً، من خلال ارتباطها مع أجزاء متفرقة من قنوت الكالسيوم النمط L (L-type). تعدُّ جميع أفراد هذه المجموعة موسعات وعائية وتعتك بعضها فعلاً مؤثراً سلباً على التقلص العضلي القلبي وعلى المبقانية عن طريق الخلايا الناعمة وتخدم النسيج الموصل. تنجم المنفعة العلاجية لمُحَصِّرات الكالسيوم في غرض ضغط الدم والذبحة على نحو رئيسي عن فعلها كموسعات وعائية. وقد أعطى فعل مُحَصِّرات الكالسيوم لثنائي هيدروبيريدين non-dihydropyridine دوراً إضافياً كمضادة لاضطراب النظم القلبي الصنف الرابع.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. إن مُحَصِّرات قنوت الكالسيوم ذات امتصاص جيد عموماً من السبيل المعدي المعوي، ويعتمد توافرها البيولوجي المجموعي systemic bioavailability على مدى الاستقلاب بالعبور الأولي في الأمعاء والكبد والذي يختلف بين الأدوية. تحصع جميعها للاستقلاب إلى منتجات أقل فاعلية بالدرجة الأولى

^٤ وُصِف العديد من صوات الكالسيوم الانتقائية في أسسجة مختلفة، مثلاً N (موجودة في السيج العصبي) و T (عابرة، توجد في الدماغ والنسيج العصبي والفلسي الوعائي)، تستهدف الأدوية التي نوقشت هنا الانتقائية لقناة L لأهميتها القلبية الوعائية.

الافلات من الإساءة لبعض المرضى، مثل تفاقم فرط ضغط الدم، أو الذبحة عند المرضى الذين يتناولون مُحصرات قنوات الكالسيوم. عززت المأمونية والنجاعة لهذا الصنف بالموجودات الحديثة لزوج من المقارنات الاستباقية مع خافضات ضغط الدم الأخرى⁶.

التأثر Interactions: التأثير الدوائي عديد جداً. تسقلب الأدوية في هذه المجموعة على نحو شامل عموماً، ولذا فمة اختطار في تناقص تأثيرها عند مشاركتها مع المحرضات الإنزيمية، مثل الريفامبين Rifampin، ويزداد تأثيرها بمشبطات الإنزيم مثل السيمتدين Cimetidine. تنقص مُحصرات قنوات الكالسيوم بالمقابل التصفية البلازمية للعديد من الأدوية بآليات تتضمن تأجيل تعطيلها الاستقلابي. تكون النتيجة على سبيل المثال بأن الديلتيازيم والفيرااباميل يسببان ازدياداً في التعرض للكربامازيبين، والكينيدين، والاستاتينات، والسيكلوسبورين، والميتوبرولول، والثيوفيلين، ومثبطات البروتياز (HIV). يزيد الفيرااباميل التركيز البلازمي للدجوكسين، وربما من خلال التدخل بإفراعه الصفراوي. قد تفاقم مُحصرات المستقبل β بيتا الأدرينية الإحصار البطيئ الأذني والفشل القلبي. يزيد عصير الغريب فروت Grapefruit juice من التركيز البلازمي لثنائي هيدروبيريدين (عدا الأملوديين) والفيرااباميل.

مُحصرات الكالسيوم الفردية

Individual calcium blockers

نيفيديبين Nifedipine (العمر النصف 2 ساعة) وهو النمط البدئي من ثنائي هيدروبيريدين dihydropyridine. يوسع بأسلوب انتقائي الشرايين وبدرجة أقل تأثيراً الأوردة، وهو ذو تأثير سلبي في التقلص القلبي inotropic، وتأثير سلبي في الميقاتية chronotropic أقل من الفيرااباميل. فمة

بالسيتركروم P-450CYP3A، الذي يشكل مصدراً للتأثر مع الأدوية الأخرى بالتحريض والنشط الإنزيمي كما كان فعلها ينتهي بالاستقلاب، لذا فإن ضبط الجرعة dose adjustments عند المصابين بعة في وظيفة الكلية يكون قليل الأهمية أو غير ضروري.

دواعي الاستعمال Indications for use

- **فرط ضغط الدم:** أملو ديين، إيزراديين، نيكارديين، نيفيديبين، فيرااباميل.
- **الذبحة:** أملوديين، ديلتيازيم، نيكارديين، فيرااباميل.
- **اضطراب نظم القلب:** فيرااباميل.
- **داء رينر:** نيفيديبين.
- **الوقاية من الضرر العصبي الإقفاري التالي للنزف تحت العنكبوتية:** يموديين.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. قد يحدث الصداع والبيغ flushing والدوخة والخفقان ونقص ضغط الدم أثناء الساعات الأولى من الجرعة حيث يزداد التركيز البلازمي بعد جرعة أولية عالية أو متزايدة بسرعة. قد تتطور أيضاً ودمة oedema الكاحل. وقد ينجم ذلك عن ارتفاع الضغط داخل الشعيرات intracapillary نتيجة للتوسع الانتقائي المحدث بمُحصرات الكالسيوم في الشريينات قبل الشعيرات precapillary. ولذا فالوذمة ليست نتيجة احتباس الصوديوم. لا يمكن تفريجها بالمدر البول ولكنّها تختفي بعد الاستلقاء طول الليل. يمكن أن تخفف الودمة نظرياً بمشاركة مُحصرات الكالسيوم مع موسع وعائي آخر والذي يكون أكثر فعالية (س مُحصرات الكالسيوم) في ارتخاء الوريدات حلف الشعيرات postcapillary، مثل التترات أو مشبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE. قد يحدث بطء قلبي واضطراب نظم قبي. تتضمن التأثيرات المعدية المعوية حدوث الإمساك والغثيان والقيء والخفقان والنوم lethargy.

فمة بعض الاهتمام من أن مُحصرات قنوات الكالسيوم الأقصر فعلاً قد تؤثر على نحو ضائر في اختطار احتشاء عضل القلب والموت القلبي. تستند هذه البينة على دراسات الحالات والشواهد case control studies التي لا تستطيع

⁶ أثبتت عمارب NORDIL وINSIGHT (Lancet 2000 356: 359 - 372) بأن مُحصر قناة الكالسيوم (ديلتيازيم والنيديبين على التوالي) يملك نجاعة العلاجات القديمة نفسها (اللدات البولية والو مُحصرات بيتا) في فرط ضغط الدم ولا توجد بعة على ازدياد الموت المماحي.

أفعالاً سلبية واسعة على التقلص القلبي والميقاتية. يعطى للمصابين ثلاث مرات يومياً كقرصٍ اعتيادي أو مرة واحدة يومياً كمستحضرات ذات إطلاق مستمر. يجب أن لا يعطى للمصابين ببطء قلبي أو إحصار القلب من الدرجة الثانية والثالثة بسبب تأثيراته السلبية على الخلايا الموصلة والتقلصية العضلية القلبية، ويجب أن لا يعطى للمصابين بمتلازمة وولف باركنسون - وايت لتفريج الرفرفة الأذينية أو الرجفان، يزيد الأمبودارون والديجوكسين الإحصار البطني الأذيني. ويزيد الفوراباميل تراكيز الكينيدين البلازمية لذا قد يسبب هذا التأثير نقص ضغط الدم الخطير.

ديلتيازيم Diltiazem (عمره النصفى 5 ساعات)، يعطى ثلاث مرات يومياً أو مرة أو مرتين باليوم، إذا وضع ضمن مستحضر مستمر الإطلاق. يسبب إحصاداً عضلياً قلبياً أقل، ويتيح التوصيل البطيئ الأذيني أكثر من الفوراباميل، ولكن يجب أن لا يستعمل بوجود بطء قلبي أو حصار قلبي من الدرجة الثانية والثالثة، أو بوجود متلازمة العقده الحسية المريضة.

إيزراديبين Isradipine (عمره النصفى 8 ساعات) يعطى مرة أو مرتين يومياً (يشبه النيفيديين).

نيكارديبين Nicardipine (عمره النصفى 4 ساعات) يعطى ثلاث مرات يومياً.

النيموديبين Nimodipine يمتلك النيموديبين فعلاً موسعاً وعالياً دماغياً معتدلاً، قد ينجم نقص التروية الدماغية والنسرف تحت العنكبوتية جزئياً من التشنج الوعائي. تشير البينة من تجربة سريرية باستعماله بعد النزف تحت العنكبوتية، إذ ينقص من احتشاء الدماغ (الوقوع والانتشار)⁸ على الرغم من أن المنفعة صغيرة، وقد أدى غياب أي بدائل أكثر فعالية إلى الإغطاء الروتينى للنيموديبين (60 ميلي غرام) كل أربع ساعات لجميع المرضى في الأيام الأولى التالية للنزف تحت الجافية. لم تذكر منفعة له في التجارب المشاهدة التى تتبع أشكالاً أخرى من السكتة Stroke.

مستحضرات من النيفيديين تعطى بجرعة واحدة يومياً مع ذرى وأغوار *peaks and trough* تركيزية بلازمية صغرى، وقد تنتج التأثيرات الضائرة عن التموج السريع في التراكيز القليلة أيضاً. لقد استعملت طرق مختلفة لتطيل إبقاء الدواء drug delivery وتسهل التكافؤ البيولوجي بين هذه المستحضرات. يجب أن يحدد الذين يصفون الدواء الاسم التجاري الذي يصرف به الدواء. قد تتضمن التأثيرات الضائرة لمُحصرات قنوات الكالسيوم القصيرة المفعول مخاطر تنشيط الجملة الودية في كل مرة تؤخذ فيها الجرعة. يتراوح مجال جرعة النيفيديين ما بين 30 - 90 ميلي غرام يومياً. قد يحدث بالإضافة للتأثيرات الضائرة المذكورة أعلاه، حيث تحدث ضخامة اللثة. قد يؤخذ النيفيديين تحت اللسان عبر عض الحفظة وعَصِر محتوياتها تحت اللسان. ويبقى الامتصاص في الحقيقة كبيراً من المعدة بعد هذه المناورة. يجب أن لا يستعمل في فرط ضغط الدم الاسعافي لأنه قد يسبب تناقص الضغط الدموي غير المتوقع وأحياناً يسبب نقص التروية الدماغية كثيراً (راجع الفصل 23).

الأملوديبين Amlodipine له عمر نصفى (40 ساعة) يعد كافياً للحصول على نفس المنافع التى لتركبة النيفيديين المديد دون أن يتطلب ذلك تركبة خاصة. إن ترابطه البطئ مع القنوات L وطول مدة فعله يجعلانه غير ملائم لإنقاص ضغط الدم الإسعافي الذي يحتاج لإحكام الجرعة المتواترة. ومن ناحية أخرى فإن ترك جرعة فائتة missed أحياناً له عواقب قليلة. يختلف الأملوديبين Amlodipine عن جميع ثنائيات الهدروبريدين المدرجة في هذا الفصل بكونه مأمون safe الاستعمال عند المصابين بفشل القلب (دراسة PRAISE)⁷.

الفوراباميل Verapamil (عمره النصفى 4 ساعات) وهو موسع للأوعية مع بعض التأثير الموسع للأوردة ويمتلك أيضاً

⁷ PRAISE = Prospective Randomised Amlodipine Survival Evaluation (see Packer M et al 1996 The effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure New England Journal of Medicine 335: 1107 - 1114)

⁸ Packard J D et al 1989 British Medical Journal 289: 636

تتضمن الأدوية الأخرى الفيلوديپين *felodipine*

Nisoldipine, *Lercanidipine*, *lacidipine*

مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ومناهضات

مُستقبلة الأنجيوتنسين

ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE) INHIBITORS AND ANGIOTENSIN (AT) II RECEPTOR ANTAGONISTS

الرينين Renin هو إنزيم ينتج من الكلية استجابة لعدد من العوامل التي تتضمن الفعالية الأدرينية (مستقبلة β_1) ونفاذ الصوديوم. يحول الرينين البروتين السكري الدوراني (مولد الأنجيوتنسين Angiotensinogen) إلى أنجيوتنسين 1 المحتامل بيولوجياً الذي يتبدل بعد ذلك بتوسط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE أو الكينيناز 2) إلى الأنجيوتنسين 2 وهو المضيق الوعائي المرتفع الفعالية. يترشح الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في السطح اللمعي للخلايا البطانية الشعرية، خاصة في الرئتين، وتوجد أيضاً جمل الرينين - أنجيوتنسين في العديد من الأعضاء، مثل الدماغ والقلب، إذ تكون العلاقة غير محدودة.

يفعل الأنجيوتنسين II على نوعين من المستقبلات المقترنة بالبروتين G-، إذ يحسب عيظ أنجيوتنسين AT_1 لجميع الأفعال الكلاسيكية للأنجيوتنسين. تتضمن تنبيه إنتاج الألدوستيرون (الهرمون الحابس للصوديوم) من قشر الكظر إضافة لفعالها المضيق للأوعية. وقد تبين بأن الأنجيوتنسين 2 قد يمتلك تأثيراً هاماً على ضغط الدم. بالإضافة إلى تنبيه نمو الخلايا العضلية الملساء الوعائية والقلبية مما يسهم بذلك في التضخم المترقي لفرط ضغط الدم حالما تبتدى هذه العملية. يقترن عيظ مستقبلات الأنجيوتنسين AT_2 مع تثبيط نمو أو تكاثر العضلات، ولكن يبدو أن أهميته صغيرة في الجهاز القلبي الوعائي عند البالغين. إن التعرف على أن عيظ مستقبلات AT_1 هو هدف هام من أجل الأدوية المناهضة للأنجيوتنسين II قد أدى إلى تسميات بديلة مشوشة لهذه الأدوية: وهي إما مُحصرات مستقبلات AT_1 ، أو مناهضات مستقبلات الأنجيوتنسين II (AIIRA).

يعدُّ البراديكينين (موسع الأوعية الداخلي المنشأ الموجود في جدر الأوعية الدموية) ركيزة الإنزيم المحول للأنجيوتنسين

ACE، ويسهم تأييد البراديكينين في الفعل الخافض لضغط الدم لمثبطات ACE عند المرضى المنخفضي الرينين المسبب لفرط ضغط الدم. قد يبه البراديكينين أو الكينين أو أحد الركائز العصبية neurokinine للـ ACE (مثل المادة P) السعال (أدناه). تختلف مُحصرات AT_1 عن مثبطات ACE بأنها لا تملك تأثيراً على البراديكينين ولا تسبب السعال. تكون مُحصرات AT_1 التي تَحصر المستقبلات تماماً ذات فعالية أكثر قليلاً من مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في الوقاية من الأنجيوتنسين II المضيق للأوعية. تعدُّ مثبطات ACE أكثر فعالية في كبت إنتاج الألدوستيرون عند المرضى ذوي الرينين الطبيعي أو المنخفض.

الاستعمالات Uses

فرط ضغط الدم Hypertension. ينتج التأثير الخافض لضغط الدم لمثبطات ACE ومُحصرات مستقبلات AT_1 على نحو أولي من التوسع الوعائي (انقاص المقاومة المحيطية) مع تبدل قليل في نتاج القلب أو في سرعته، قد يزداد جريان الدم الكلوي (مرغوب)، وقد يسهم انخفاض إنتاج الألدوستيرون في الفعل الخافض لضغط الدم لمثبطات ACE. يطاء كلا الصنفين تقدم احتلال كيببات الكلوي. ومع ذلك فإن المنفعة المديدة من هذه الأدوية في فرط ضغط الدم التي تزيد عن كرها تنقص ضغط الدم فقط تبقى مثيرة للحدل.

تنفع مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ومُحصرات مستقبلات AT_1 في فرط ضغط الدم عندما يكون ضغط الدم المرتفع ناتجاً عن ازدياد إنتاج الرينين renin (مثل فرط ضغط الدم الوعائي الكلوي). أو التزامن مع استعمال دواء آخر (مدر للبول أو مُحصر للكالسيوم)، إذ يجعل ضغط الدم مُعتمداً على الرينين. قد يكون الانخفاض في ضغط الدم سريعاً خاصة باستعمال مثبطات ACE القصيرة الفعل، ولذا يجب استعمال جرعات أولية منخفضة عند المرضى المعرضين لهذا الاختطار: أي المصابين باحتلال الوظيفة الكلوية، أو عندما يشتبه بوجود مرض دماغي وعائي. قد ينصح هؤلاء المرضى بمحذف أي معالجة مرافقة مُدرة للبول لبضعة أيام مثل الجرعة الأولى إذ يزداد التأثير الخافض لمرط ضغط الدم على نحو

السكريين المصابين بفرط ضغط الدم مع اعتلال كلية تدعم استعمال مُحصرات مستقبل AT_1 أكثر من استعمال مثبطات ACE بسبب تأثيرها المحسن للكلية المستقل عن التأثير الخافض لضغط الدم.

احتشاء عضل القلب (Myocardial infarction (MI)
قد يفشل البطين الأيسر فشلاً حاداً بعد الإصابة باحتشاء عضل القلب نتيجة فقد النسيج الوظيفي، أو نتيجة العملية المديدة لإعادة التشكل remodeling الناجمة عن ضخامة جدار البطين المتدب وترققه. يؤدي الأنجيوتنسين 2 دوراً رئيسياً في هاتين العمليتين وإن إعطاء مثبط ACE بعد احتشاء عضل القلب الواسع ينقص من وقوع الفشل القلبي. يشاهد هذا التأثير عند المرضى الذين لا يوجد لديهم علامات فشل قلبي واضح، ولكنهم يمتلكون بطيناً أيسر ذا كسر قذفي ejection fractions منخفضاً خلال طور القاعة (3 - 10 أيام) التالية للاحتشاء. تلقى مثل هؤلاء المرضى الكابتوبريل captopril في تجربة SAVE¹¹ فتناقص لديهم فشل القلب المترقي بنسبة 37% بالمتابعة حتى 60 شهراً مقارنة مع الغفل. تضاف مفاع تخطيط ACE بعد احتشاء عضل القلب إلى المفاع الممنوحة من أدوية انحلال الخثرة أي الأسبريس ومُحصرات β .

تحذيرات Cautions. ثمة بعض العوائق التي تنطبق على استعمال ACE:

- فشل القلب: قد ينجم نقص الصعط الوخيم عند المرضى الذين يأخذون مُدرات بولية أو المصابين بنقص حجم الدم، أو نقص الصوديوم، أو المسنين أو الذين لديهم علة impairment كلوية أو ضغط دم انقباضي أقل من 100% ميلي لتر زئبق. قد تعطى جرعة اختبار 6.25 ميلي غرام من الكابتوبريل فموياً لأن تأثيرها يدوم 4 - 6 ساعات فقط. إذا

مترقي على مدى أسابيع من الإعطاء المستمر (كما في خافضات ضغط الدم الأخرى) وقد تُراد الجرعة مرة كل أسبوعين.

الفشل القلبي Cardiac failure (راجع الفصل 24).
تمتلك مثبطات ACE فائدة كموسعة للأوعية وكمُدرّة موفرة للبول (ولكن ليست بديلة عن المدر البولي) في جميع درجات فشل القلب، وربما ينتج إنقاصها للوفيات في هذه الحالة لكونها موسعة للأوعية فقط، مما لا يعطل الجهاز الودي على نحو انعكاسي. كما جعلت مثبطات ACE علاجاً حاسماً في الفشل القلبي أكثر من فرط ضغط الدم. لم تعد مُحصرات AT_1 تدخل في معالجة فشل القلب. وقد يكون ذلك مسألة زمن، لأن توطيد أدوية جديدة من أجل فشل القلب يقابل بمشكلة إظهار نجاعتها مقابل الخلفية الموجودة للمعالجة بمثبط ACE، إذ إن شاهد الغفل Placebo control لم يعود مقبولاً أخلاقياً ethically.

اعتلال الكلية السكري Diabetic nephropathy. غالباً ما يترافق السكري نمط 1 (المعتمد على الأنسولين) وفرط ضغط الدم عند المصابين باعتلال كلية صريح، ويكون ضغط الدم المعدل aggressive أساسياً لابطاء الانحدار العنيد في الوظيفة الكلوية الذي يتبع ذلك. تمتلك مثبطات ACE تأثيراً مُحصناً كلوياً نوعياً renoprotective وقد يكون ذلك بسبب دور الأنجيوتنسين في سوق driving فرط الترشيح الكبيبي المستبط عند هؤلاء المرضى⁹. بعد هذه الأدوية الآن خطأ علاجياً أولاً لدى السكريين من النمط 1 مع فرط ضغط الدم، مع أن معظم المرضى سوف يحتاجون لعامل ثان أو ثالث للوصول إلى ضغوط الدم الجديدة المستهدفة، ثمة بنية أيضاً بأن مثبطات ACE تمتلك تأثيراً موهراً لليلة البروتينية عند السكريين من النمط 1 والذين يكون ضغط دمهم طبيعياً، ولكن من غير الواضح ما إذا كان هذا التأثير يمتد إلى ما بعد التأثير الخافض لضغط الدم¹⁰. ثمة مُعطيات أفضل من أجل

Randomised, placebo controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. Lancet 349: 1787 1792

Swedberg K P et al 1992 New England Journal of Medicine 327: 669 - 667

For review, see: Cooper M E 1998 Pathogenesis prevention⁹ and treatment of diabetic nephropathy Lancet 352: 213 - 219

The EUCLID study group 1997 The EUCLID study¹⁰

يجب اجتنابها في المضاعفات الأخرى ولاسيما السعال، والوذمة الوعائية، وهي الأدوية الوحيدة الخافضة لضغط الدم التي لا تسبب تأثيراً جانبياً نموذجياً Typical side effect.

التأثير Interactions. قد ينجم فرط بوتاسيوم الدم عند استعمال المدرات البولية الموفرة potassium - sparing للبوتاسيوم. تنقص التصفية الكلوية لليثيوم مما قد يتبع ذلك تراكيز بلازمية سمية لليثيوم. قد يحدث نقص ضغط الدم الوخيم مع المدرات البولية، ومع الكلوربرومازين والفينوثيازينات الأخرى.

الأدوية الفردية Individual drugs

الكابتوبريل Captopril (Capoten) يمتلك عمراً نصفياً يعادل 2 ساعة ويستقلب جزئياً ويفرغ جزئياً دون تبدل، تكون تأثيراته الضائرة أكثر شيوعاً في حال احتلال وظيفة الكلية؛ يعطى 2 - 3 مرات يومياً. الكابتوبريل هو الأقصر فعلاً بين مثبطات ACE، وهو دواء فعال يجد ذاته ولا يتطلب نزع أسطرته بعد الامتصاص.

الإينالابريل Enalapril (Innovace) هو طليعة دوائية (عمرها النصفى 35 ساعة) يتحول إلى إينالابريلات Enalapralat الفعالة (عمرها النصفى 10 ساعات). يجب إعطاؤها مرتين يومياً حتى تضبط الضغط الدموي على نحو فعال حتى 24 ساعة.

الأدوية الأخرى Other members تتضمن الأدوية الأخرى: disinnopril imidapril fosinopril cilazapril ramipril quinapril perindopril moexipril Tandolapril. يمتلك الليزينوبريل من بين هذه الأدوية عمراً نصفياً هامشياً أطول من الإينالابريل، وهذا يور شعبية استعماله لمرة واحدة يومياً كمثبط للإنزيم المحوّل للأنتيوتنسين. تمتلك بعض المثبطات الأخرى المديدة التأثير مثل كينابريل quinapril و Ramipril درجة أعلى أيضاً من الارتباط مع الإنزيم المحوّل للأنتيوتنسين ACE في النسيج الوعائي. ثمة خلاف في الأهمية السريرية لهذه العروق ولقد أظهرت دراسة Hope (دراسة التقييم الرقائي للتأثير القلبية)

تم تحملها قد يفضل البدء بمثبط ACE المديد بجرعة منخفضة.

- تضيق الشريان الكلوي (الثانوي الجانبي أو الوحيد الجانبي أو عند الاشتباه بوجود تصلب عصيدي منعهم): فقد يسبب مثبط ACE فشلاً كلياً ويكون استعمالها ممنوعاً.
- التضيق الأهرى: قد يسبب مثبط ACE نقص ضغط الدم المفاجئ الوخيم والاعتماد على الوحامة Severity، يمنع استعمال مثبط ACE على نحو نسبي أو مطلق.
- يمثل الحمل مانعاً للاستعمال (انظر أدناه).
- ربما تحدث الوذمة الوعائية (انظر أدناه).

التأثيرات الضائرة Adverse effects

تسبب مثبطات ACE سعالاً جافاً مستديماً عند حوالي 10 - 15% من المرضى. قلماً يحدث الشرى والوذمة الوعائية (>1 عند كل 100 مريض) وعادة ما تحدث بالأسابيع الأولى من المعالجة. تختلف الوذمة الوعائية من تورم خفيف في اللسان إلى إنسداد رغامي مهدد للحياة، إذ يجب أن يعطى الأدرينالين حقناً تحت الجلد قد يكون أساس هذا التفاعل فارماكولوجياً بدلاً من كونه أرحياً، ويتج عن نقص انقيار الراديكينين.

قد ينجم احتلال وظيفة الكلية عن نقص ضغط الاستلاء الكبيبي، أو نقص ضغط الدم المجموعي، أو التهاب كبيبات الكلية، لذا يجب أن يفحص كرياتينين creatinine البلازما قبل المعالجة وفي أثنائها. قد يتطور نقص صوديوم الدم. ولاسيما عند إعطاء مدر للبول أيضاً. يكون فرط بوتاسيوم الدم هاماً سريرياً (راجع تأثير الألوسترون) ومحسوراً عند المصابين بخلل الوظيفة الكلوية. تكون مثبطات الإنزيم المحوّل للأنتيوتنسين سامة للجنين Fetotoxic في الأثلوث الثاني من الحمل، إذ تسبب نقص إرواء الكلية ونقص ضغط الدم وقلة السائل السلوي وموت الجنين. ويحدث أيضاً قلة عدلات neutropenia واعتلال dyserasis دموي. ذكرت تقارير أخرى تفاعلات تتضمن الطفاح rashes واضطراب المذاق (خلل الذوق) والألم العضلي الهيكلي والييلة البروتينية، وإصابة كبدية والتهاب بنكرياس.

يمنع استعمال محصرات مستقبل AT₁ في الحمل، ولكن

تطبق التحذيرات الموجودة في قائمة استعمال مضبوطات ACE أيضاً من أجل مُحصرات مستقبلية الأنجيوتنسين AT₁.

موسعات الأوعية الأخرى Other vasodilators

يعدُّ العديد من الأدوية القديمة موسعات وعائية قوية. ولكن يمنع استعمالها الروتينسي في فرط ضغط الدم بسبب تأثيراتها الضائرة. لا يزال المينوكسيديل Minoxidil والتروبروسيد Nitroprusside يمتلكان بعض دواعي الاستعمال.

المينوكسيديل Minoxidil هو موسع وعائي انتقائي للشريينات أكثر من الأوردة، يشبه الديازوكسيد والهيدرالين. يفعل من خلال مُستقلِّبه الكيريتي Sulphate كفاتح لقناة البوتاسيوم المعتمدة على ATP. يعدُّ المينوكسيديل ذا فعالية عالية في فرط ضغط الدم الوحيم. ولكنه يسبب ازدياداً في نتاج القلب. يسبب تسرع القلب واحتباس السوائل وفرط الأشعار hypertrichosis. يكون غر الأشعار معممًا مما يسبب مشكلة تجميلية cosmotic عند النساء، وقد أُستغلَّ كمحلول سوزني لمعالجة الصلع baldness عند الرجال.

نتروبروسيد الصوديوم Sodium nitroprusside يمتلك فعالية عالية كخافض لضغط الدم عندما يعطى وريدياً. غالباً ما يكون تأثيره فورياً immediate ويدوم 1 - 5 دقيقة. لذا يجب أن يعطى بتسريب مضبوط بدقة. يوسع كلا من الشريينات والأوردة، مما قد يسبب وهطاً collapse عند فحوض المريض كما في غايات التنظيف (Toilet purposes)، توجد معارضة تفريغ ودية مع تسرع القلب وتسرع المقاومة Tachyphylaxis تجاه الدواء. ينتهي فعل التروبروسيد بالاستقلاب ضمن الكريات الحمراء. ينتج عن نقل الإلكترون الوعي من حديد الهيموغلوبين إلى التروبروسيد تشكل الميتهموغلوبين methemoglobin وجذر التروبروسيد غير المستقر. يطلق هذا الفصم Break down جذور السيانييد Cyanide القادرة على تثبيط أكسيداز السيوكروم (وبالتالي التنفس الخلوي). لحس الحظ، فإن معظم السيانييد المتبقي يكون مرتبطاً مع الكريات الحمراء ولكن ينتشر جزء صغير إلى البلازما ويتحول إلى الثيوسيانات Thiocyanate. لذا تكون مراقبة التراكيز البلازمية

على 9297 مريضاً بأن الرامبريل Ramipril ينقص 20 - 30% من معدل الوفيات ومن احتشاء عضل القلب والسكتة في مجال واسع من المرضى ذوي الاختطار العالي الذين لم يعلم بأن لديهم الكسر القذفي منقعض أو أنهم غير مصابين بالفشل القلبي¹². يراعي المؤلفون بأن النتائج قد تفسر كلها بإنقاص ضغط الدم.

اللوسارتان Losartan كان أول مناهضات مستقبلية الأنجيوتنسين AT₁ المرخص من المملكة المتحدة. وهو مُحصر تنافسي مع مُستقلِّب فعال غير تنافسي. يمتلك الدواء عمراً نصفياً قصيراً (2 ساعة) ولكن مُستقلِّبه يمتلك عمراً نصفياً أطول (10 ساعة) حيث يسمح بإعطائه جرعة واحدة يومياً. تتضمن مناهضات مستقبل AT₁ الأخرى المستعملة سريرياً ما يلي: telmsartan, irbesartan, cepsartan, candesartan, valsartan. يظهر بأن هذه الأدوية أكثر فعالية من اللوسارتان التي تستعمل عموماً بتوليفة مع الهيدروكلورثيازيد. كانت هذه المشاركة بدراسة معلّم landmark study أكثر فعالية بحوالي 25% من الأتينولول Atenolol مع الهيدروكلورثيازيد. في الوقاية من السكتة¹³ Stroke.

يعدُّ هذا الصنف من الأدوية جيدة التحمل جداً؛ كانت شواكل profiles تأثيراتها الجانبية في التجارب السريرية غير متميزة وحتى أفضل من الغفل. وعلى خلاف مضبوطات ACE فهي لا تسبب السعال، وذات قيمة بديلة عند حوالي 10 - 15% من المرضى الذين لا يستطيعون الاستمرار بمضبوطات ACE. لذا تستعمل مناهضات مستقبلية الأنجيوتنسين AT₁ لمعالجة فرط ضغط الدم ولكن دورها في الفشل القلبي أو بعد احتشاء عضل القلب (كما هو دور مضبوطات ACE) ما زال قيد التطوير.

¹² Ysuf S, Sleight P, Pogue I et al 2000 Effects of an angiotensin - converting - enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high - risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. New England Journal of Medicine 342: 145 - 53

¹³ ahlof B et al 2002 Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension studi (LIFE). a randomised trial against atenolol. Lancet 359: 995 - 1010

بالسلفونيل يوريا. يجعل هذا التأثير الديازوكسيد غير ملائم للاستعمال المزمن في فرط ضغط الدم، ولكنه يفيد في معالجة الورم الجزيري *insulinoma*. يسبب الإغطاء الفموي المديد المشكلة نفسها من نمو الأشعار المشاهدة بالمينوكسيديل (راجع الخاصة فيما بعد).

الهيدرالازين Hydralazine يستعمل الهيدرالازين الآن في فرط ضغط الدم لمدة طويلة، ولكن قد يمتلك دوراً كموسع وعائي (إضافة للتترات) في فشل القلب. ينقص المقاومة المحيطية عن طريق الإرخاء المباشر للشريينات، مع تأثير مهم على الأوردة. تشترك عموماً جميع موسعات الأوعية الشريانية الفعولة بفعلها الخافض لضغط الدم مع معاوضة مستقبلية الضغط بتوسط تفرغ ودي مما يسبب تسرعاً قلبياً وزيادة في إنتاج القلب. وثمة إطلاق للرينين مع احتباس ثانوي للملح والماء الذي يناهض التأثير الخافض لضغط الدم (وهذا ما يدعى بالتحمل مع الاستعمال المديد). لذا عندما يستعمل الهيدرالازين يُشرك مع مُحصر بيتا ومدر بولي. عمره النصفى 1 ساعة.

قد يعطى الهيدرالازين 5 - 20 ميلي غرام وريدياً على مدى 20 دقيقة في معظم حالات فرط ضغط الدم الإسعافية (ما عدا أم الدم المسلخة)، وسوف يشاهد التأثير الأعظمي خلال 20 - 10 دقيقة، ويمكن أن يكرر حسب الحاجة وينقل المريض للمعالجة الفموية خلال يوم أو يومين.

قد يسبب الاستعمال المطول للهيدرالازين بحمرة تفوق 50 ميلي غرام/يوسياً متلازمة شبيهة بالذئبة، ويشاهد ذلك عا. المرضى ذوي النمط الظاهري للأسئلة البطيئة. ثمة ثلاثة موسعات وعائية أخرى لها دور خارج فرط ضغط الدم وهي:

نيكورانديل Nicorandil هو موسع وعائي فعال، يمتلك تأثيرين. إذ يعمل مثل التترات *nitrate* من خلال تفعيل cGMP (انظر أعلاه) ولكنه يفتح أيضاً قناة البوتاسيوم المعتمدة على ATP، فيسمح بتدفق البوتاسيوم وحلوث فرط استقطاب الغشاء الذي ينقص دخول أيون الكالسيوم ويحرض على الارتخاء العضلي. يستطب استعماله في الذبحة *angina*، حيث يمتلك نجاعة شبيهة بمُحصرات بيتا، والتترات ومُحصرات

لثيوسيانات أثناء تسريب التروبروسيد المطول (أبام) واسعة مفيدة للسمم المجموعي الوشيك بالسيانيد. قد يكون التسسم واضحاً بصورة حمض *acidosis* استقلابي مترق، أو يتظاهر بهديان أو أعراض ذهانية. يعتقد بأن الأشخاص المصابين بالتسمم تنبعث منهم رائحة اللوز المر المميز لسيانيد الهيدروجين. يجب أن لا يسرب التروبروسيد بدون المراقبة الدقيقة لتوصيات المنتج والاحتياطات. قد يكون من المأمون خارج الوحدات الاحتمصاصية اختيار دواء مألوف أكثر.

يستعمل التروبروسيد في فرط ضغط الدم الإسعافي وفشل القلب الحرون *refractory* لضبط نقص سكر الدم في الجراحة. قد يُسرب¹⁴ 0.3 - 1.0 ميكروغرام/كيلو غرام/دقيقة وربما يضبط ضغط الدم بحوالي 0.5 - 6.0 ميكرو غرام/كيلو غرام/دقيقة. تعد المراقبة الصارمة لضغط الدم إلزامية. عادة ما تستكمل بمراقبة مباشرة لضغط الدم الشرياني، قد يدل معدل التسريب كل 5 - 10/دقيقة.

ديازوكسيد Diazoxide هو مركب كيميائي ثيازيدي ولكن لا يمتلك تأثيراً كبيراً مدرّاً للبول، يسبب كما في موسعات الأوعية الشريانية الأخرى الفعولة احتباساً للماء والملح. ينقص المقاومة الوعائية المحيطية من خلال تفعيل قناة البوتاسيوم المعتمدة على ATP (مثل *nicorandil* و *minoxidil*) مع تأثير قليل على الأوردة. عمره النصفى حوالي 36 ساعة. استعمال الديازوكسيد على نحو رئيسي في معالجة فرط ضغط الدم الوخيم. يحدث التأثير الأعظمي بعد بلعة *bolus* وريدي (i.v.bolus) خلال 5 دقائق وتلوم حتى 4 ساعات على الأقل. وقد عرف الآن أن أخطار نقص ضغط الدم المفرط يرجع على المنفعة وقلماً يستعمل الديازوكسيد إسعافياً.

يسبب الديازوكسيد فرط سكر الدم لأنه ينبه قناة البوتاسيوم في الخلايا الجزيرية السكراسية التي تحصر

¹⁴ يسبب الضوء تفكك السروغليسرين في محلوله *solution*؛ لذا يجب أن تُحصر المحاليل طازجة وتُحصر مباشرة بغطاء مُعتم مثل رقاقة معدنية. يبدو لظلال الطارح بلون بني باهت *faint brown colour*، إذا كان اللون بني بشدة فيجب رمي الدواء.

تدللات انسدادية عضوية الذي قد يجعل التوسع كاستجابة للأدوية مستحيلاً (تصلب شرياني، عرج متقطع، داء بورغر). تزيد الموسعات المحيطية مثل نافتيندورفوريل (*naftidurfuryl*) (*Praxileno*) ونيتوكسيفيلين (*pentoxifylline*) (*trental*) *oxpentifylline* جريان الدم الجلدي أكثر من العضلات وقد استعملت بنجاح في معالجة قرحات الساق الوريدية (الدوالي والرضحية).

العرج المتقطع Intermittent claudication يتوجب على المرضى إيقاف التدخين والحفاظ على المشي مثل القيام بأجراء التمارين المتاحة بحسب قدرتهم. يجب معالجة عوامل الاختطار الأخرى بشدة خاصة فرط شحميات الدم، ويجب أن يعطى المرضى الأسبرين 75 - 150 ميلي غرام يومياً كعامل مضاد للصقيحات. ينتهي معظم المصابين بالعرج المتقطع إلى المرض الإقفاري أو المرض الدماعي الوعائي، ولذا يجب أن يكون الغرض الرئيسي من المعالجة هو الوقاية من هذه النتائج. ينبغي تجريب نافتيندورفوريل أو البنتوكسيفيلين ولكن يجب أن تسحب إذا لم تنفع في بضعة أسابيع. يمتلك النافتيندورفوريل *Naftidurfuryl* عدة أفعال. ويصف كمعزز استقلابي إذ يفعل إنزيم نازعة الهيدروجين سكسينات *succinate* *dehydrogenase*، فيزيد إمداد ATP ويقص مستويات اللاكتات في العضلات. يمحصر أيضاً مستقبلات 5HT₂ وينشط تضيق الأوعية المعرض بالسروتونين وينشط تكس الصفائح. ويعتقد بأن البنتوكسيفيلين يحسن إمداد الأكسجين للنسيج الإقفاري فيحسن من قابلية تغير شكل الكرية الحمراء ويقص من لزوجة الدم، وينتج ذلك جزئياً عن إنقاص فيبرينوجين البلازما. لا يمتلك هذان الدواءان فعلاً موسعاً وعائياً مباشراً بينما يستعمل الدواء الثالث أي اينترزيتول نيكوتينات *nicotinate*، *inositol* في العرج المتقطع. تعد البيئة على المنفعة المفضلة أقوى بالدوائن الأرتلين إذ قدم تحليل ميلا لسمطيات بعض النجاعة المينة (ازدياد مسافة المشي). تعمل معظم موسعات الأوعية انتقائياً على الأوعية الدموية السليمة مسببة سرقة الدم *steal* من الأوعية المصابة بالعصيدة.

يحدث المعص الليلي *night cramps* في هذا المرض،

قنوات الكالسيوم. يعطى فموياً وهو بديل عن التترات عندما يحدث التحمل تجاه التترات أو بديل عن الأصناف الأخرى عندما يمنع استعمالها في الربو أو فشل القلب. تتشابه التأثيرات الضائرة للنيكوراندنيل مع التترات إذ يسبب صداعاً (35%) عند المرضى. يعد الدواء المضاد للذبحة الوحيد الذي أوضحت تجربة واحدة فقط منفعة حول النتيجة¹⁵ السابقة الذكر.

البابافيرين Papaverine هو أحد القلوانيات الموجودة في الأفيون، ولكن ليس له علاقة بنوية مع المورفين. ينشط الفسفوديستراز وأما فعله الرئيسي فهو إرخاء العضلات الملساء في أمعاء الجسم، ولاسيما في الجهاز الوعائي. يحقن أحياناً في الباحة *area* موضعياً عندما يكون التوسع الوعائي مرغوباً، ولاسيما داخل الشرايين والأوردة وحوها للتفريح عن التشنج خلال الجراحة الوعائية حيث يبدأ بتسريه وريدياً.

ألبروستاديل Alprostadil هو شكل ثابت من البروستاغلاندين E₁. يكون فعالاً في خلل الانتعاض الوظيفي النفسي المنشأ والاعتلال العصبي القضيبي وذلك بحقنه مباشرة داخل الجسم (راجع الفصل 26). ويستعمل وريدياً ليصون *maintain* سالكية القناة الشريانية عند الوليد المصاب بمعرض قلبي خلقي.

موسعات الأوعية في فشل القلب (راجع الفصل 24)

Vasodilators in heart failure

موسعات الأوعية في امراض الأوعية المحيطية

Vasodilators in peripheral vascular disease

الغاية هي إحداث توسع شريسي محيطي دون التزامن مع هبوط هام في ضغط الدم، وسوف ينتج عن ذلك زيادة جريان الدم للأطراف. تكون الأدوية على نحو طبيعي أنفع عند المرضى الذين ينقص لديهم جريان الدم نتيجة تشنج الأوعية (ظاهرة رينو) من المصابين بنقص جريان الدم الناتج عن

¹⁵ دراسة تأثير البيكوراندنيل في النجبة (IONA)، كانت تجربة مردوخة العمية، ومُعشاة، ذات شاهد-عمل أجريت في المملكة المتحدة حيث أعطى المصابون بالنجبة المستقرة *stable angina* دور الاستطار العالي الغفل أو البيكوراندنيل 10 - 20 ميلي غرام. بتبعة المرضى لمدة 1.6 سنة وسطيّاً، عانى المرضى المعاملون بالغفل على نحو هام من المتلازمة انتجية *coronary syndrome* أو الوفاء (15.5% مقابل 13.1%، $p = 0.01$).

ويملك الكينيديين سمعة ماثرة للحد من الوقاية منها. أظهرت نتائج تحليل ميتا meta-analysis لستة تجارب مزدوجة التعمية حول المعص الليلي (ليس من الضروري ترابطه مع مرض وعائي محيطي) بأن العدد، وليس وخامة النوب وحدها، قد نقص بالجرعة ذات التوقيت الليلي¹⁶ night - time dose. قد لا تشاهد المنفعة حتى بعد مضي عدة أسابيع (راجع التيكلويدين).

ظاهرة رينو Reynaud's phenomenon قد يساعد النيفيدين في معالجة هذه الظاهرة وكذلك الريزيرين reserpine (مُحصر لمستقبل ألفا الأدرينية بجرعاته المنخفضة) ويستحق بالحقيقة محاولة التطبيق الموضعي لثلاثي نترات الغليسيريل كموسع وعائي في الحالات المقاومة. يبدو أن الإنالابريل Enalapril ناجع قليلاً (مبط ACE) في الحالات الوخيمة خاصة عند المصابين بالتهرق، قد تتحسن الأعراض مع الموسع الوعائي الداخلي المنشأ بروتاسيكلين protacycline (ايوبروستيول Epoprostenol) بالتسريب المتقطع على مدى عدة ساعات.

تفانق مُحصرات المستقبل β الأدرينية مرض الأوعية المحيطية وظاهرة رينو بإنقاصها الإرواء الدوراني الذي يكون مقوصاً مسبقاً. ولا يساعد الانتقال إلى مُحصرات β_1 الانتقائية لأن التأثيرات الضائرة تنتج عن نقص نتاج القلب بدلاً من تضيق الأوعية المحرص لمستقبل ألفا دون مقابلة.

الأدوية المُحصرة للمستقبل الأدرينية

Adrenoceptor blocking drugs

تنافس الأدوية المُحصرة للمستقبل الأدرينية في احتلال المستقبل الأدرينية مع الأدرينالين. (أستفرين epinephrine) والنورأدرينالين (النورإبينفرين) (والأمينات الأخرى المحاكية للودي) سواء انطلقت من الجسم أم حقنت به؛ مُهاض الأدرينالين والنورأدرينالين الدورانيين بسهولة أكبر مما هو في

تأثيرات تنبيه العصب أدرينالي الفعل.

ثمة صنفان رئيسيان من المستقبلات الأدرينية ألفا وبيتا راجع (الجدول 1.22) من أجل تفاصيل تأثيرات المستقبل.

الأدوية المُحصرة للمستقبل ألفا الأدرينية

α -Adrenoceptor blocking drugs

ثمة مُيطان رئيسيان من مستقبل ألفا، محددان بالألفة النسبية للأدوية التي تشغلها:

- مستقبلات α_1 الكلاسيكية في العضو المستعمل (خلف المشبك)، تتواسط تضيق الأوعية.
- مستقبلات α_2 الموجودة في بعض الأنسجة المستعملة (خلف المشبك) وفي النهاية العصبية (قبل المشبك). تتواسط المستقبلات قل المشبك (مستقبلات ذاتية Autoreceptorss) إنقاص إطلاق الناقل الكيميائي (نورأدرينالين)، أي، تقدم ضبطاً بالارتجاع السلبي negative feedback لإطلاق الناقل. وهي موجودة أيضاً في الجهاز العصبي المركزي.

كان الجيل الأول من مُحصرات المستقبل ألفا غير انتقائية nonselective، يحصر كلاً من المستقبلات α_1 و α_2 . وعندما ينهض الأشخاص الذين يتناولون هذا الدواء من وضعية الاستلقاء إلى الوضعية المنتصبية أو يقومون بالتمرين يتفعل الجهاز الودي فيزيولوجياً (عن طريق مستقبلات الضغط baroreceptors). إن تأثير α_1 المضيق للأوعية (يصون ضغط الدم) يُحصَر بالدواء وأن فشل هذه الاستجابة يجعل الجهاز الودي مفعلاً أكثر ويجرر الناقل العصبي أكثر وأكثر. هذه الزيادة في الناقل transmitter ستخفض على نحو طبيعي بالارتجاع السلبي عن طريق مستقبلات α_2 الذاتية؛ لكن هذا سٌحصَر أيضاً.

لا تُحصَر مستقبلات β الأدرينية ويكون هناك إطلاق زائد للناقل في النهايات الأدرينية التي تفعل عليها، مسببة تسرعاً قليلاً قد يكون غير سار لذلك لا تُستعمل مُحصرات المستقبل ألفا وحدها في فرط ضغط الدم.

إن مُحصَر المستقبل α_1 الأدريني الذي يوفر spare مستقبل α_2 يكون أنفع في فرط ضغط الدم لأن يحافظ على

¹⁶ Man - Son - Hing M, Wells G1995 Meta analysis of efficacy of quinine for treatment of nocturnal cramps in elderly people British Medical Journal 310: 13 - 17

الأدرينية التي توصف مرة واحدة يومياً. يكون تأثير الجرعة الأولى أيضاً أقل وضوحاً، ومع ذلك لا يزال يصبح الموصى بالبدء بجرعة أخفض من تلك المستعملة في الصيانة. فهي ملائمة على سبيل المثال للوصف 1 ميلي غرام يومياً، ن زاد بعد أسبوع إلى أسبوعين دون تكرار قياس ضغط الدم في هذه المرحلة. يمكن البدء بمسحدرات بطيئة الإطلاق Cardura XL كجرعة صائنة 4 ميلي غرام يومياً.

تتضمن محصرات ألفا الأخرى ألفوزوسين *alfuzosin* والثيرازوسين *Terazosin*.

إندورامين *Indoramin* هو أقدم مُحصر لألفا-1، يفيد قليلاً كمخافض لضغط الدم، ولكنه لا يزال يستعمل من أجل أعراض البروستات¹⁷. يؤخذ 2-3 مرات يومياً.

فينتولامين *phentolamine* هو مُحصر لمستقبل ألفا الأدرينية غير انتقائي، يعطى وريدياً لتأثيره المختصر في نوب فرط ضغط الدم الأدرينسي، كما في القوائم pheochromo-cytoma أو التأثير المحاكى للودي لمثبط أكسيداز أحادي الأمين (MAOI). يمتلك بالإضافة لحصره المستقبل ألفا أفعالاً كموسع وعائي مباشر ويؤثر في التقلص القلبي أيضاً. تكون الجرعة في نوب فرط ضغط الدم 2-5 ميلي غرام وريدياً، تكرر عند الضرورة (دقائق إلى ساعات). يفضل استعماله كاختبار تشخيصي في ورم القواتم، فقط عندما تكون القياسات الكيميائية الحيوية غير عملية ولكن لا يحول عليه كثيراً.

فينوكسي بنزامين *phenoxybenzamine* هو دواء مُحصر للمستقبل ألفا غير انتقائي متعذر العكس، قد تدوم تأثيراته لمدة يومين أو أطول، لذا يجب أن تزداد جرعته اليومية ببطء. ويستحيل معاكسة التأثيرات الدورية بافراز النورأدرينالين (نورأبينفرين)، أو الأدوية المحاكية للودي لأن التأثيرات تكون منبهة مما يجعله مفضلاً كمُحصر للمستقبل

تثبيط الارتجاع السليبي لإطلاق النورأدرينالين. (أقل إحداثاً لتسرع القلب ونقص الضغط الدموي الوضعي وفي التمرين)، ويعتد البرازوسين *prazosin* مثلاً على الدواء. راجع استعماله في ضخامة البروستاتة.

استعمالات الأدوية المحصرة للمستقبل الأدرينية
• فرط ضغط الدم: - الأساسي: دوكسازوسين، - لايبنتولول.
• ورم القواتم : فينوكسي بنزامين، فينتولامين.
• مرض الأوعية المحيطية. ضخامة البروستاتة الحميدة (ترحي المحفظة العضلية للمساء التي تنم في احتباس البول).

التأثيرات الضائرة *Adverse effects*. تتنافس المنفعة العلاجية في البروستاتة مع التأثير الضائر لسلس التبول عند النساء. تتضمن التأثيرات الضائرة الأخرى لإحصار المستقبل α الأدرينية، نقص ضغط الدم الوضعي، والخشو الأنفي *nasal stuffiness*، والصلابة العينية الحمراء *red sclerae*، ويحدث عند الذكور فشل الدفق وقد ذكرت التأثيرات الخاصة بكل دواء لاحقاً.

ملاحظات حول الأدوية الفردية

Notes on individual drugs

برازوسين *Prazosin*. يحصر البرازوسين مستقبلات α_1 خلف المشبكية، ولكن لا يحصر المستقبلات α_2 الذاتية قبل المشبكية. يمتلك تأثيراً ضائراً من الجرعة الأولى فقد تسبب الجرعة الأولى، خلال ساعتين (نادراً بعد الجرعة الثانية) نقصاً كافياً في الضغط الشرياني ليسبب فقدان الوعي لذا يجب أن تكون الجرعة الأولى صغيرة (0.5 ميلي غرام) وتعطى قبل الذهاب للسرير. يعني ذلك ترك هذا الدواء بسبب تأثيره الجانبي وقصر مدة فعله (عمره النصف 3 ساعات) واستعمال أدوية جديدة سديدة الفعل.

دوكسازوسين *Doxazosin* استعمل الدوكسازوسين (عمره النصف 8 ساعات) كأول مُحصر ملائم للمستقبل ألفا

¹⁷ قد يكون تعميل المنعكس الودي، بقدر نقص ضغط الدم نفسه، الذي يسبب المشكلات. بذل العديد من أطباء القلب *cardiologists* مجهوداً لكامة للبحث *angina* عند المرضى المسنين المكرويين *sabotaged* عندما رار المريض طبيب الجهاز الولي بسبب الأعراض البولية البروستاتية، عولج بأحد محصرات ألفا-1 وهي إحدى الأدوية الحديثة الأكثر قدرة.

ألفا في معالجة ورم القواتم.

ولا بد كإجراء حكيماً من ملاحظة تأثيرات اختيار الجرعة الوحيدة عن قرب قبل البدء بالإعطاء المنتظم.

قد تحدث عسرة الهضم والغثيان بالمعالجة القموية التي تميل أن تعطى مع الطعام.

ثيموكسامين (Thymoxamine (moxisylyte وهو مُحصر غير انتقائي يستعمل في ظاهرة رينر كاستطباب وحيد. **لايتالول (labetalol has both** يمتلك اللايتالول أفعالاً مُحصرة لمستقبلات ألفا وبيتا وينجم ذلك عن المُصاوغات Isomers المختلفة (راجع مُحصر مستقبلات B). كما يعدُّ مستحضره القابل للحقن قيماً في معالجة فرط ضغط الدم الإسعافي.

قلوانيات الأروغوت Ergot alkaloids هي قلوانيات طبيعية ذات فعالية مُحصرة للمستقبلات ألفا الأدرينية وهي أيضاً ذات قدرة ناهضة agonist للمستقبلات ألفا الأدرينية فهي مثلاً ناهضة جزئية تحجب العمل الأخير الموسع للأوعية الذي يميز الأدوية المُحصرة للمستقبلات ألفا الأدرينية.

الكلوبرومازين Chlorpromazine يمتلك العديد من الأفعال إذ يُحصر المستقبلات ألفا الأدرينية بدرجة ضئيلة، ولكنها تكفي لحفض ضغط الدم ويفيد سريراً لمعالجة الجرعة المفرطة من الأمفيتامين.

الأدوية المُحصرة للمستقبلات β الأدرينية

β - ADRENOCEPTOR BLOCKING DRUGS

الأفعال Actions

تُحصر هذه الأدوية انتقائياً تأثيرات المستقبلات β الأدرينية للنورأدرينالين (نورأبينيفرين) والأدرينالين (أبينيفرين). قد تكون مناهضات صرفة أو قد تمتلك بعض النشاط الناهض agonist الإضافي (عندما توصف كناهضات جزئية).

سرعة القلب الداخلية المنشأ: يجعل النشاط الودي القلب (غير المستقبلات β_1 الأدرينية) ويطيء النشاط اللاودي القلب (غير المستقبلات M_2 المسكارينية). إذا تم إحصار الودي واللاودي الدين يسوقان drive القلب بأسلوب متواقت مُحصر المستقبلات β الأدرينية مع الأتروبين، فسوف يضرب

القلب تحت تأثير سرعة القلب الداخلية المنشأ. تكون سرعة القلب الداخلية المنشأ عادة حوالي 100/دقيقة، بمقابل السرعة المعتادة 80 دقيقة، إذ تكون في الحالة الطبيعية سيادة مبهمية لا ودية تنقص مع العمر.

تعتمد التأثيرات المحصرة للمستقبلات الأدرينية بيتا على مقدار التوتر الودي الموجود، إن التأثير الرئيسي القلبي الذي يحجم عن انخفاض السَّوْق الودي sympathetic drive هو كما يلي:

- تلقائية مُحترَلة (سرعة القلب).
- قلوصة قلبية مُحترَلة (معدل ارتفاع الضغط في البطن).
- إفراز رينين مُحترَلة من الجهاز الهور للكيبيات في قشر الكلية.

يسبب تناقص سرعة القلب تراجعاً في نتاج القلب وانخفاضاً في الاستهلاك القلبي للأوكسجين. تعدُّ النتائج أوضح بالاستجابة للتمرين بالمقارنة مع الراحة. تميل المقاومة الوعائية المحيطية للارتفاع بالإعطاء الحاد مُحصر مستقبلات β الأدرينية النقي (مع النشاط المحاكي للودي الداخلي المنشأ أو بلونه). قد يكون ذلك استجابة انعكاسية لإنقاص نتاج القلب، ولكن أيضاً لأن التأثيرات المُحصرة لمستقبلات ألفا الأدرينية (المضيقة للأوعية) لم تعد تقابل جزئياً partially opposed بتأثيرات المستقبلات β_2 الأدرينية (الموسعة)، مما يتبع عنه تناقص الجريان المحيطي. تعود المقاومة المحيطية بالاستعمال المزمّن للمستويات قبل العلاجية أو أدنى قليلاً، وتختلف بحسب وجود النشاط المحاكي للودي الداخلي المنشأ ISA أو غيابه. ولكن يبقى جريان الدم المحيطي ناقصاً. قد تتج برودة الأطراف التي كثيراً ما تحدث بالمعالجة المزمّنة عن نقصان نتاج القلب ونقصان جريان الدم المحيطي بدلاً من حصر المستقبلات (β_2) الموسعة المحيطية.

قد يتقصّر جريان الدم الكبدي بحوالي 30% الذي يطيل بدوره من العمر النصفى $t_{1/2}$ للأعضاء الذوابة بالشحم التي يعتمد استقلالها على الجريان الدموي (مثل تلك المواد التي تستقلب على نحو شامل بالاستقلاب بالعبور الأولي وتعتمد فعلياً على سرعة إبقاء الدم للكبد)، والتي تتضمن

انتقائية مستقبلية بيتا الأدرينية

β - adrenoceptor selectivity

تمتلك بعض مُحصرات بيتا β ألفة عالية تجاه مستقبلات β_1 القلبية أكثر من مستقبلات β_2 القلبية والحيطية (راجع الجدول 1.23). إن النسبة الكمية من الدواء المطلوبة لحصر النميط Subtypes من المستقبلية تعبر عن انتقائية Selectivity الدواء (راجع الملاحظة في (الجدول 1.22) بخصوص شروط استعمال β_1 الانتقائية والانتقائية القلبية). وأما السؤال فهو هل تشكل هذه الفروق الانتقائية وغير الانتقائية مُحصرات بيتا ميزات سريرية. تعد مُحصرات β_1 أقل من الناحية النظرية في التسبب بالتضييق القصبي ولكن تتوفر في الممارسة بعض مُحصرات β_1 ذات الانتقائية الكافية الموصى باستعمالها بسلام في الربو. قد يستثنى الميزوبرولول misoprolol والنيبولول nebivolol التي يمكن استعمالها بجرعات منخفضة عند المصابين بالربو الخفيف والذين تكون دواعي استعمال مُحصر β لديهم قوية. وقد لا نجد معطيات مقبولة وأمنة لدعم هذا الاستعمال. ويكون الاستعمال العملي التطبيقي الرئيسي لمُحصرات β_1 الانتقائية هو عند السكريين إذ تتواسط مستقبلات β_2 أعراض نقص سكر الدم وتعاكس تنظيم الاستجابات الاستقلالية التي يعكس نقص سكر الدم.

تمتلك بعض مُحصرات β (مناهضات) فعلاً ناهضاً agonist أيضاً أو نشاطاً ودياً داخلي المنشأ ISA أي توجد ناهضات جزئية partial agonists. تسبب هذه العوامل انخفاضاً في سرعة القلب في أثناء الراحة أقل من تلك التي تحدث بالمناهضات النقية ولذا قد تكون أقل فعالية في الذبحة الصدرية الوخيمة التي يكون فيها لإنقاص سرعة القلب أهمية خاصة. ثمة انخفاض أيضاً في إنتاج القلب، وقد يعاني بعض المرضى من برودة أطراف مزعجة. قد يسوء العرج المتقطع بمحصر β سواء أكانت ذات تأثير ناهض جزئي أم لم تكن. قد يُؤثر كلا الصنفين من الدواء فشلاً قلبياً ولا يوجد فرق هام يمكن أن يتوقع إذ يمتلك المصابون بالفشل القلبي مسبقاً سوقاً ودياً عالياً (لاحظ أنه يمكن استعمال محصر β لمعالجة فشل القلب).

البروبرانولول ذاته، والليغوكاين lignocaine (الليدوكاين lidocaine) الذي يعول عليه بالاستعمال المتزامن من أجل اضطراب النظم القلبي.

التأثيرات Effects

يبدأ الضغط بالانخفاض خلال ساعات من بدء المعالجة. مُحصر بيتا، وتبقى الآلية غير محددة، وقد يعكس اتساق الاستجابة الخافضة لضغط الدم في الأنماط المختلفة من فرط ضغط الدم إسهام آليات مختلفة. تكون مُحصرات بيتا أكثر فعالية عند المرضى الذين يستجيبون أيضاً لمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE، تحصر مُحصرات بيتا إفراز الرينين الذي ربما يكون السبب الرئيسي لإنقاص ضغط الدم. قد يزيد مُحصر بيتا من إفراز الببتيد المدر للصوديوم كمساهم إضافي بحوالي 2 - 3 أصعاف. تحدث معظم التأثيرات على ضغط الدم بسرعة (ساعات، أيام) ولكن غالباً ما يحدث تناقص أكثر اعتدالاً على مدى عدة أسابيع.

تكون الميزة الهامة لمُحصر بيتا في فرط ضغط الدم بأن الإجهادات الفيزيولوجية مثل التمرين، والوضعية القائمة upright posture وحرارة البيئة العالية لا تترافق مع نقص ضغط الدم بينما يحدث ذلك بالعوامل التي تتداخل مع الآليات الاستتبابية homeostatic بتوسط المستقبلات ألفا الأدرينية. يقي حصر بيتا الآليات المضيق لمستقبلات ألفا التلازمية الضرورية سالمة.

يلو من الرؤية الأولى أن التأثيرات القلبية قد تكون من المساوي بدلاً من أن تكون من الميزات، وتتناقص بالفعل القدرة العظمى على التمرين. ولكن يمتلك القلب مدرراً وظيفياً كبيراً عكوساً، وما يميز استعمالها الخصائص المرغوبة في الذبحة وفشل القلب غير المحرض. لقد أصبح مُحصر بيتا ممارسة روتينية وطيدة في فشل القلب الخفيف إلى المتوسط. ولكن يحدث فشل القلب الناتج عن الدواء عند المرضى مع تناقص خطير في المدخّر القلبي.

راجع الفصل 24 من أجل التأثير على تركيز بوتاسيوم البلازما.

الجدول 1.23: الأدوية المحصورة لمستقبلات β الأدرينية: الخصائص في الجرعات العلاجية.			
الدواء	تأثير ناهض جزئي (تأثير محاكي للودي داخلي المنشأ)	تأثير مثبت للغشاء (تأثير شبيه بالكينيلدين)	
القسم الأول: حصار غير انتقائي ($\beta_2 + \beta_1$)			
المجموعة I: أوكسي بريمولول oxyproprenolol	+	+	
المجموعة II: بروبرانولول propranolol	-	+	
المجموعة III: بندولول pindolol	+	-	
المجموعة IV: سوتالول sotalol	{	-	
تيمولول timolol		-	
نادولول nadolol		-	
القسم الثاني: حصار ² انتقائي لبيتا ¹ -1 (القلبية)			
المجموعة I: أسيبوتولول Acebutolol	+	+	
المجموعة III: إزمولول Esmolol	+	+	
المجموعة IV: أتينولول Atenolol	{	-	
بيروبرولول bisoprolol		-	
ميتوبرولول Metoprolol		-	
نبيفولول Nebivolol		-	
بيتاكسولول Betaxolol		-	
سيليبولول ³ Celiprolol		-	
القسم الثالث: حصار ألفا ¹ + حصار B غير انتقائي			
المجموعة II: كارفيدولول carvedilol	-	+	
المجموعة IV: لابتالول ³ labetalol	-	-	

- ¹ راجع (الجدول 1.22) المتعلق باستعمال مصطلح الانتقائية القلبية. لاحظ: أن العوامل المحيطة hybrid agents تمتلك إحصاراً للمستقبلات بيتا بالإضافة إلى تطوير توسع الأوعية ليس له علاقة مع المستقبلات الأدرينية، فمثلاً يطلق النيبولول Nebivolol أكسيد النتريك.
- ² تعد الأدوية الانتقائية لبيتا¹ -1 (النيبولول Nebivolol) ذات فعالية أكثر بحوالي 300 مرة تجاه مستقبلات بيتا¹ مقارنة مع مستقبلات بيتا². تعني الانتقائية بالحقبة بأنه يتطلب أكثر من 300 مرة من محصر مستقبلات بيتا¹ للحصول حصار مستقبل بيتا² نفسه. لذا عندما تزداد الجرعة (تركيزها عند المستقبلات) فإن المفعلة من الانتقائية تفقد تدريجياً.
- ³ يمتلك السيليبولول Celiprolol واللابتالول labetalol نشاطاً جريبياً كناهضين انتقائيين لبيتا² -2.

لا يرجع أن يؤدي السحب المفاجئ إلى تأثير ارتدادي إذا كان محصر β يمتلك فعلاً ناهضاً جزئياً، إذ قد نجد تنظيمياً أعلى Up-regulation أقل للمستقبلات، كما يحدث بالاستعمال المطول لمحصر المستقبلات.

تمتلك بعض محصرات بيتا تأثيراً مثبتاً للغشاء (تأثير شبيه بالكينيدين أو بالمحدر الموضعي). وتعد هذه الخاصة غير هامة سريرياً، ويستثنى من ذلك العوامل التي تمتلك فعلاً مخدراً للعين (غير مرغوب) إذا طبقت موضعياً من أجل الزرق

glaucoma (يستعمل التيمولول على العين ولا يمتلك هذا الفعل)، أو إذا أعطيت بجرعة مفرطة.

يطول ارتخاء نغضة الكاحل ankle jerk بحصار مستقبلات β_2 الأدرينية التي قد تكون مضللة عند الاعتماد على هذا المنعكس في التشخيص والتدبير العلاجي لقصور الدرقية.

الحركية الدوائية Pharmacokinetics

إن التركيز البلازمي لمحصر المستقبلات β الأدرينية له علاقة

معقدة مع تأثيره لعدة أسباب. إذ عادة ما تطبق حرائك المرتبة الأولى *First - order Kinetics* لإزالة الدواء من البلازما، ولكن انحطاط إحصار المستقبل يكون من المرتبة صفر - *Zero order*. إن التطبيق العملي هام إذ ينخفض التركيز البلازمي 50% خلال 4 ساعات من إعطاء البروبرانولول 20 ميلي غرام وريدياً، ولكن إحصار المستقبل (الذي يقاس بتسرع القلب المحرض بالتمرين) ينخفض 35% فقط، إن العلاقة بين تركيز الدواء الأم *parent drug* في البلازما وتأثيره عامض إذا كانت المستقبلات الفعالة دوائياً موجودة أيضاً، وكذلك فإن بعض مُحصرات بيتا الدوائية بالشحم خاصة التيمولول *timolol*، قد لا يعكس عمرها النصفى البلازمي مدة إحصار β إذ يبقى الدواء مرتبطاً مع النسيج بالقرب من المستقبل ويكون التركيز البلازمي مهملاً.

يمكن إعطاء معظم مُحصرات المستقبل بيتا الأدرينية فموياً مرة واحدة يومياً إما بمسحوظات اعتيادية أو بمسحوظات ذات تحرر مستمر *sustained released* لأن العمر النصفى للتأثير الديناميكي الدوائي يزيد عن العمر النصفى الإطراحي للمادة الأم في الدم.

العوامل الدوائية بالشحم Lipid - soluble كثيراً ما تُستقلب (هيدروكسيلات، متقارنة) إلى مواد ذوابة بالماء إذ يمكن أن تطرح من الكلية. يخضع التركيز البلازمي للأدوية إلى استقلاب كبدي كبير بالمرور الأولي الذي يختلف كثيراً بين الأشخاص (حتى 20 ضعف) لأن العملية دائماً تعتمد على عاملين متغيرين كثيراً وهما: سرعة الامتصاص وجرىان الدم الكلبي، ويشكل الأخير عاملاً محدود السرعة.

تعتبر العوامل الدوائية بالشحم أعشية الخلية بسهولة ولذا فهي تمتلك حجم توزع ظاهري كبير، وهي تدمل بسهولة إلى الجهاز العصبي المركزي، فمثلاً يصل البروبرانولول *Propranolol* إلى تراكيز في الدماغ أكثر بعشرين مرة من الأتينولول *Atenolol* الدواب بالماء.

العوامل الدوائية بالماء Water - soluble تُظهر تراكيز بلازمية منبئة أكثر لأنها تخضع بدرجة أقل للاستقلاب الكلبي وتفرغ دون تبدل من الكلية، لذا تطول أعمارها النصفية في

فشل الكلية، فمثلاً يزداد العمر النصفى للأتينولول من 7 إلى 24 ساعة ويفضل عدم إعطاء المصابين بمرض كلوي أدوية (من أي نوع) تمتلك أعماراً نصفية طويلة والتي ينتهي فعلها بإطراحها كلوياً. تتوزع العوامل الدوائية بالماء بدرجة أقل وقد تمتلك تأثيرات أقل وقوعاً كالتسي تعزى إلى نفوذتها إلى الجهاز العصبي المركزي مثل الكوابيس *nightmares*.

- العوامل الأكثر ذوباناً بالشحم هي: البروبرانولول، الميتوبرولول، الأوكسبرينولول، اللابيتالول.
- العوامل الأقل ذوباناً بالشحم (ذوابة بالماء) هي: الأتينولول، السوتالول، النادولول.
- بقية العوامل هي متوسطة.

تصنيف الأدوية المُحصرة للمستقبل β الأدرينية

Classification of β -adrenoceptor blocking drugs

- اعتماداً على الحرائك الدوائية: دواء بالشحم، ذوابة بالماء، راجع ما سبق.
- اعتماداً على الديناميكية الدوائية (الجدول 1.23) تمتلك خصائص المشاركة (فعل ناهض جزئي وفعل مثبت للغشاء) أهمية سريرية صغرى بالنسبة للأدوية الحالية بالجرعات الاعتيادية المستعملة، وقد تكون غير هامة في أكثر الحالات. ولكن ينبغي معرفتها عندما تكون هامة وقد يشر ذلك بتطورات مستقبلية.

تشمل مُحصرات β 18 المستقبل بيتا الأدرينية غير الموجودة في قائمة الجدول 1.23:

- غير انتقائية: *carazolol*, *bucindolol*.
- انتقائية لمستقبل β_1 : *esmolol*, *betaxolol* (فعل قصير جداً: دقائق).
- حصار المستقبلين بيتا β_1 و β_2 : *bucindolol*.

استعمالات الأدوية المُحصرة للمستقبل بيتا الأدرينية

Uses of β -adrenoceptor blocking drugs

الاستعمالات القلبية الوعائية Cardiovascular uses

النذجة الصادرة (ينقص حصار بيتا عمل القلب واستهلاك الأكسجين).

¹⁸ يتوافر أكثر من 40 مُحصر حول العالم.

فرط ضغط الدم (ينقص حصار بيتا إفراز الرينين ونتاج القلب): وثمة تداخل قليل مع التبعكسات الاستجابية.

اضطراب النظم التسرعي القلبي: ينقص حصار بيتا سوق drive نواظم القلب: قد تكون الحصائص الفرعية ذات علاقة كذلك (راجع الجدول 1.24).

احتشاء عضل القلب ومُحصرات المستقبل بيتا الأدرينية. ثمة طرزان من الاستعمال بحيث تنقص معدل الوفيات الحادة وتقي من النكس: الذي يدعى التأثير المحصن للقلب cardioprotective.

• الاستعمال المبكر خلال 6 ساعات (أو على الأعلب 12 ساعة) من البدء (وردياً حتى 25 ساعة ثم فمواً 3 - 4 أسابيع). تتوضح المنفعة فقط بالأتينولول. لا يكون نقص عمل القلب أقل تواتراً ربما بسبب عدم حصر مستقبلية β_2 بالأتينولول. أما المنفعة القصوى فتكون خلال 24 ساعة الأولى وكذلك يبقى معدل الوفيات أخفض حتى لسنة واحدة. تتضمن موانع الاستعمال المبكر بطء القلب (<55 /دقيقة). نقص ضغط الدم الانقباضي (>90 ميلي متر زئبقي) وفشل البطين الأيسر. قد يعطى المريض الذي يأخذ مسبقاً مُحصر β جرعات إضافية.

• الاستعمال المتأخر للوقاية الثانوية من احتشاء آخر لعضل قلب myocardial infarction. يبدأ بالدواء ما بين 4 أيام و4 أسابيع بعد بدء الاحتشاء ويستمر على الأقل حتى عامين.

• احتيار الدواء: يجب أن يكون العامل مناهضاً نقياً أي بدون أي نشاط محاكي للودي داخلي المنشأ ISA.

تسلخ الأهر وبعد التسرف تحت العنكبوتية: يانقص قوة القذف الانقباضي systolic ejection (العلوصية) وسرعته، وإنقاص ضغط الدم.

انسداد التلغق البطنسي: عند حدوث نشاط ودي مع وجود شدوذات تشريحية مثل رباعية فالو (النوب الزرقية cyanotic attacks) والضحامة والتضيق تحت الأهر (الذبحة) وبعض حالات الداء الصمامي المترالي mitral vavle.

فرط ضغط الدم البابي الكبدي وسرورف دوالي المريء: تنقص الضغط البابي (راجع الفصل 33).

فشل القلب (راجع الفصل 25). توجد الآن بينة واضحة من التحارب. الاستباقية prospective trials بأن حصار بيتا يخفف وفيات المصابين بكل درجات فشل القلب المعتدل. تدعم المعطيات استعمال مُحصرات بيتا غير الانتقائية (كارفيدولول carvedilol، مُحصر ألفا أيضاً) والانتقائية لبيتا (ميسوبرولول وبيروبرولول). تريد البقية الناجمة عن منبطات ACE بالمقارنة مع العقل. لا تزال التأثيرات السلبية في التقلص العضلي هامة، إذ يكون جرعة البدء منخفضة (مثلاً 1.25 bisoprolol ميلي غرام مرة يومياً أو 3.625 carvedilol ميلي غرام مرتين يومياً) وقد تتحمل فقط مع إضافة معالجة مضادة لفشل القلب مثل المدر البولي.

الاستعمالات الصماوية Endocrine uses فرط الدرقية: ينقص حصار بيتا من الأعراض المزعجة لنشاط الودي المفرط، وقد نجد تأثيراً على استقلاب الثيروكسين (الإزالة المحيطية اليود من T_4 إلى T_3)، يفضّل عامل غير انتقائي مثل البروبرانولول ليناهض التأثيرات القلبية (β_1 و β_2) والرُعاش (β_2).

ورم القواتم Phaeochromocytoma: إن حصار التأثيرات الباهضة β (β -agonists) للكاتيكولامينات الجائلة دائماً بتوليفة مع حصر كاف للمستقبل ألفا الأدرينية. يتطلب فقط جرعات صغيرة من مُحصر β .

استعمالات أخرى

• الجهاز العصبي المركزي

القلق مع الأعراض الجسدية (حصار غير انتقائي لبيتا قد يكون أكثر فعالية من حصار β_1 الانتقائي).
الوقاية من الشقيقة، بعض حالات الرُعاش الأساسي.
أعراض السحب الحاد للكحول والأفيون.

• العيون:

الزرق Glaucoma: (betaxolol، carteolol، levobu-
timolol، nolol قطرات عينية) تفعل هذه الأدوية بتبديل إنتاج الخلط المائي وتدفعه.

التأثيرات الضائرة الناتجة عن حصار المستقبلات β الأدرينية Adverse reactions due to β -adrenoceptor blockade

يحدث تضيق قضيبي قضيبي (مستقبلات β_2) كما هو متوقع، خاصة عند المصابين بالربو (حتى عند الذين يستعملون قطرات عينية فقد تكون مميته¹⁹). يزداد لدى المسنين المصابين بالتهاب قصبات مزمن التضيق القصبي تدريجياً على مدى أسابيع (حتى بالقطرات العينية). ببساطة يكون الاختطار أكبر بالعوامل غير الانتقائية، ولكن الأدوية الانتقائية لمستقبلات β_1 هي ليست انتقائية بيتا-1 فقط وقد تُورث الربو.

قد يزداد فشل القلب إذا كان نتاج القلب يعتمد على السوق drive الودي (ولكن يمكن أن يُدخل حصار β بجرعة قليلة جداً لمعالجة فشل القلب). قد تكون درجة حصار القلب خطيرة جداً.

قد يحدث حصار من أداء التمارين الشديدة نتيجة الفشل في الجهاز القلبي الوعائي بالاستجابة للسوق الودي.

قد ينقص ضغط الدم عندما يعطى الدواء بعد احتشاء عضل القلب.

قد يحدث فرط ضغط الدم عندما يسمح حصار مستقبلات β بعدم معاكسة التأثيرات ألفا الموجودة مسبقاً مثل ورم القواتم Phaeochromocytoma.

يؤدي إنقاص جريان الدم المحيطي، خاصة في الأعضاء غير

الانتقائية، لبرودة الأطراف والذي قلما يكون وحيماً بما يكفي ليسبب النخر، وقد يصبح العرج المتقطع أكثر سرعة.

يؤدي إنقاص جريان الدم للكبد والكليتين لإنقاص الاستقلاب والاطراح الصفراوي للأدوية، ويعمل على أهميته بوجود مرض كبدى أو كلوي.

نقص سكر الدم، خاصة بالأدوية غير الانتقائية التي تحصر مستقبلات β_2 ، ولاسيماً عند السكرين بعد التمارين الشديدة، وينجم ذلك عن اختلال الآلية الاستجابية بتوسط عصبي ودي طبيعي للمحافظة على غلوكوز الدم، إذ يتأخر الشفاء من نقص سكر الدم العلاجي المنشأ. ولما كانت مستقبلات ألفا الأدرينية لا تحصر، فقد يحدث فرط ضغط الدم (الذي قد يكون وحيماً)، عندما تنفرغ الجملة العصبية الودية في محاولة لمعكسة نقص سكر الدم. بالإضافة لعدم حدوث أعراض نقص سكر الدم الذي يحدثه الودي (قلق، حرقان)، ولكن يحدث التعرض بتواسط لا ودي. وقد يفقد المرضى الأعراض التحذيرية لنقص سكر الدم وينزلقون في غيبوبة. تفضل الأدوية الانتقائية لبيتا-1 عند المصابين بالسكري.

بروتينات اللازما الشحمية: ينخفض البروتين الشحمي المرتفع الكثافة HDL ويرتفع ثلاثي الغليسريد خلال حصار β المزمّن بالعوامل غير الانتقائية. تمثلت العوامل الانتقائية لبيتا 1 (β_1) تأثيراً إيجابياً أقل. ينبغي للمصابين بفرط شحميات الدم عموماً الذين يحتاجون لمُحصر بيتا أن يتلقوا مُحصر β_1 الانتقائي.

من غير المعتاد التداخل مع الوظيفة الجنسية ولم يدعم ذلك عموماً بالتجارب القُفَل ذات الشواهد.

يمكن أن يكون السحب المفاجئ خطيراً في الذبحة الصدرية وبعد احتشاء عضل القلب ويجب أن يكون السحب تدريجياً فمثلاً تنقص الجرعة تدريجياً ويستمر هذا لبضعة أيام. ان وجود ظاهرة السحب لمُحصر بيتا هو منار للحدل، ولكن ربما ينجم عن التنظيم الأعلى لمستقبلات β_2 . لا ينصح على وجه الخصوص بالبدء بمُحصر ألفا في الزمن نفسه عند سحب مُحصر بيتا عند المصابين بمرض القلب الإقفاري، إذ يسبب مُحصر بيتا تنشيط منعكس الجملة الودية. يبدو أن ظاهرة

¹⁹ جمعت مريضة عمرها 36 عاماً مصابة بالربو من الصيدلية انكلوروفينامين chlorphenamine لنفسها والأوكسي برينول oxyprenolol بصديقها. أخذت قرص الأوكسي برينول خطأ. بدأ لديها أزيز خلال ساعة واحدة وساء بسرعة، عانت من الاختلاج، ومن توقف النفس والرجف البطيبي. عولجت بتهوية ذات ضغط إيجابي (حتى 11 ساعة) والسالبوتامول والأمبروليون والميدروكورترون وريدياً. وبقيت على قيد الحياة (جملة Thorax 35، 160). برسد هنا ربط سلطقي logic أو بالأحرى فارماكولوجي Pharmacological بين استعمال التيمول timolol قطره عينية واحتطار الربو. ينبغي للدواء الذي يعطى مريضاً أن يكون عالي الفعالية، يعني ذلك أنه يتم تحصيل نصف الاستجابة العظمى بكمية مادية صغيرة من الدواء (لذا يعطى موضعياً). تُحدد فعالية الماهصة تجاه المستقبل على نحو رئيسي بألفتها affinity تجاه المستقبل، التي تعكس بدورها كمية بقاء الجرثية مرتبطة مع المستقبل. يعبر عنه تقنياً بمعدل ثابت الصارف dissociation rate constant. وهذا يفسر لماذا يمكن لقطرة واحدة من التيمول في القنية الدمية (عند المريض الخطأ) أن تقتل!

ذلك ونادراً ما يشته بهما، وتوصف فقط عندما تكون منافع استعمالها تفوق على الاحتطار المنخفض جداً وأما آلية هذه المتلازمة فهي مجهولة.

الجرعة المفرطة Overdose

تسبب الجرعة المفرطة بما فيها التسمم الذاتي، ببطاً قليلاً، وإحصاراً وفشلاً قليلاً منخفض الناج ويمكن أن يترقى ذلك وتحصل صدمة قلبية المنشأ، ربما يحدث الموت بالعوامل التي تمتلك فعلاً مثبتاً للغشاء (راجع الجدول 1.23). قد يكون التضيق القضيبي وخيماً وحتى مميتاً عند المصابين بمرض قضيبي تشنجي. قد يحدث فقد الوعي بالعوامل الدوائية بالدسم التي تنفذ إلى الجهاز العصبي المركزي. سوف يدوم حصار المستقبلات طالماً وجدَّ الدواء في البلازما.

تتضمن المعالجة الرشيدة Rational treatment ما يلي:

- الأتروپين Atropine (1 - 2 ملي غرام وريدياً كجرعات 2 - 1 بلعة) لتخلص من النشاط المبهمي الذي يسهم في بقاء القلب. قد يتطلب معظم المرضى إنظاماً قلياً cardiac pacing.
- غلوكاغون Glucagon، الذي يمتلك فعلاً مؤثراً في التقلص العضلي وفي الميقاتية مستقلاً عن مستقبل بيتا الأدرينية (بجرعة 50 - 150 ميكرو غرام/كيلو غرام بحلول غلوكوز 5% وريدياً، يكرر عند الضرورة) يستعمل في البداية في الحالات الوحيدة (استطباب غير مرخص).
- إذا لم تحصل استجابة، يستعمل ناهضة لمستقبل بيتا الأدرينية مثل الايزوبرينالين حقناً أو تسرياً وريدياً (4 ميكروغرام/دقيقة، تزداد بفترات 1 - 3 دقيقة حتى تصبح سرعة القلب 50 - 70 ضربة/دقيقة).
- قد يحتاج في التسمم الوخيم إلى جرعة عالية ومطولة لقهر surmount الحصار التنافسي²¹.
- يمكن استعمال محاكيات الودي الأخرى كصبغة استشارية

سحب مُحصر β أقل شيوعاً بالناهضات الجزئية وأشيع بالناهضات الانتقائية لبيتا-1 ويكون فرط ضغط الدم الارتدادي غير هام.

التأثيرات الضائرة التي لا تنجم بالتأكيد عن حصار

المستقبل بيتا الأدرينية

Adverse reactions not certainly due to β -adrenoceptor

تتضمن فقدان العافية عموماً، والسيقان المرهقة، والتعب، والاكتئاب، واضطراب النوم الذي يتضمن الأرق والشعور بالضعف والانزعاج الهضمي والأطفاح.

تحدث المتلازمة العينية المخاطية الجلدية بالاستعمال المزمن للبراكتولول Practolol (متروك الآن) وأحياناً بعد توقف الاستعمال²⁰. لا تسبب الأدوية الأخرى ذلك أو قلماً تسبب

²⁰ تم تطوير البراكتولول practololo وفق المعايير العلمية العليا الحالية، سوق بالبلدية (1970) كمُحصر انتقائي قسبي، بعد مراجعة مستقلة من قبل الهيئة التنظيمية للدواء في المملكة المتحدة. ويبدو أن ذلك قد تم على نحو جيد لحوالي 4 سنوات (لوحظت أطفاح جلدية) حيث تراكم مع الزمن عدد 200000 مريض عابوا من الدواء، ثم كتب مدير البحث Research director لمطور للصناعة "جاءت صاعقة من السماء" "Came a bolt from the blue" وتعلمنا بأن الدواء يستطيع أن ينتج عند عدد صغير من المرضى متلازمة عينية جداً، قد تتضمن الجلد، والعينين، والأذن الداخلية والجوف الصفاقي، والرئتين أيضاً (المتلازمة العينية المخاطية الجلدية). قد يكون السبب المحتمل عمليه مناعية إذ إن أقلية صُغرى من المرضى يتعرضون لذلك، لا يستطيع القول بالمعلومات الموجودة أنها لن تحدث ثانية بدواء آخر. لقد تم فحص الدواء الذي يسبب هذه المتلازمة القريبة من قبل طبيب عيون يقظ كان يدير عيادة خاصة لأمراض العين الخارجية. إذ أدرك ذلك فجأة في عام 1974 عندما شاهد مريض يشتكون من جفاف العين مع ملامح غير معادة. لقد كان الضرر أمام العين الممرضة مع الأجفان المفتوحة وقد كان في البداية ضمن البحوث المحصنة بالأجفان (تبدلات الأوعية الدموية مع حوول وتقرن في المنحمة). ولوحظ بأن المرضى كانوا يتناولون البراكتولول. جرى تحديد المتلازمة تماماً، كما سبق. وأصيب بعض المرضى بالعمى وبعضهم يتطلب الجراحة من أجل الاضطراب الصفاقي وتوفي بعضهم نتيجة لذلك.

تم تقليد استعمال الدواء حقناً، مصعيقاً في اضطرابات التشنج القلبية، وهو متروك الآن حتى من أجل هذا الاستعمال.

اعترف مطورو هذا الدواء developers بالمسؤولية الأخلاقية (غير القانونية) للأذى والألم ودُفع تعويض للمرضى المصابين. لم يكون مهتمين لأن العلم الحالي لم يقدم احتمالاً لتكهن بهذا التأثير. ولم يقدم القانون أي

مسؤولية صارمة أو تعويضاً عن الخطأ (راجع الفصل 1).

²¹ مثلاً، يسرب 115 ميلي غرام من الإيزوبرينالين isoprenaline على مدى 65 ساعة لماسة الحالة الواحدة. Lagerfelt J et al 1976 Acta Medica Scandinavica 199: 517.

توهن معظم عالية مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDS التأثير المضاد لاضطراب النظم لمُحصرات بيتا (ولكن ربما ليس Atenolol) الذي يفترض أن ينجم عن تثبيط تشكل البروستاغلاندينات الكلوية الموسعة للأوعية المؤدية لاحتباس الماء.

تزيد مُحصرات المستقبل β الأدرينية تأثير الأدوية الأخرى الحافضة لضغط الدم على نحو خاص، إذ تزيد من سرعة القلب كجزء من الاستجابة الاستجابية (مُحصرات قنوات الكالسيوم ومُحصرات المستقبل ألفا الأدرينية).

تزيد مُحصرات المستقبل β غير الانتقائية نقص سكر الدم الناجم عن الأنسولين والسلفونيل يوريا.

الحمل pregnancy

تستعمل العوامل المُحصرة للمستقبل β الأدرينية في فرط ضغط الدم أثناء الحمل، الذي يتضمن مُقدمات الارتعاج pre-eclampsia. تصل الأدوية الدوائية بالشحم والدوائية بالماء إلى الجنين وقد تسبب بطأً قلبياً ونقص سكر الدم عند الوليد. لا تعدُّ مُحصرات β ماسحة في الحمل

ملاحظات على بعض مُحصرات مستقبل بيتا الأدرينية

الفرقية

Notes on some individual β -adrenoceptor blockers

البروبرانولول Propranolol يتوافر كدواء معياري (مرتين أو ثلاث مرات يومياً) ومتوافر كمستحضرات ذات إطلاق مستمر (مرة يومياً). يجب أن يسبق بالأيتروبين (1 - 2 ميلي غرام وريدياً) عندما يعطى وريدياً (1 ميلي غرام/دقيقة لمدة دقيقة واحدة، تكرر كل دقيقتين حتى 10 ميلي غرام) من أجل اضطراب النظم القلبي، أو التسمم الدرقي للوقاية من ببطء القلب المفرط، وقد يحدث نقص ضغط الدم.

الأتينولول Atenolol يمتلك الأيتنولول انتقائية لكل من β_1 و β_2 تعادل 15:1. كثيراً ما يستعمل لمعالجة الذبحة الصدرية وفرط ضغط الدم، بجرعة 25 - 100 ميلي غرام فمويماً مرة واحدة يومياً. ثمة نزعة في الماضي لاستعماله بجرعات أعلى من الضرورية. عندما أدخل الأيتنولول، كان يعتقد أنه لا يحتاج إلى مجال للدرجة dose - ranging على خلاف البروبرانولول،

بحسب أفعال ناهض المستقبل المرغوب (α , β_1 , β_2) الملائمة للحالة السريرية، مثلاً: دوبوتامين dobutamine، دوبامين Dopamine، دوبيكسامين dopexamine، نورأدرينالين، أدرينالين.

• قد يستعمل للتضييق القضيبي السالبوتامول، أما الأمينوفيلين فيمتلك أفعالاً مؤثرة في تقلص القلبي وموسعة قصبية ويجب إعطاؤه وريدياً ببطء شديد لاحتساب نقص ضغط الدم الذي يورثه.

يمكن أن نحتاج للمعالجة لعدة أيام. ولا يحدث الموت إذا قمنا بالمعالجة مباشرة.

التأثرات Interaction

الحوالك الدوائية Pharmacokinetic. تقدم العوامل المُستقبلة في الكبد تراكيز بلازمية عالية عندما يُثبط الاستقلاب الكبدي بدواء آخر، مثل السيميتيدين Cimetidine المضاف. تعزز المحرضات الإنزيمية استقلاب هذا الصنف من مُحصرات بيتا، وجريان الدم الكبدي (تخفيض نتاج القلب)، وتقص استقلاب مُحصرات بيتا والأدوية الأخرى التي تعتمد في أطراحها الاستقلابي على معدل الإبقاء إلى الكبد مثل اللينوكاين (لينوكاين) والكلوربرومازين.

الديناميكا الدوائية Pharmacodynamic. يزداد التأثير على ضغط الدم بواسطة محاكيات الودي التي تمتلك أفعالاً ناهضة للمستقبل ألفا وبيتا عندما تُحصَر المستقبلات β مما يسبب تضيقاً وعائياً بتواسط المستقبل ألفا غير المقابلة (قد يسبب الأدرينالين المضاف إلى المخدر الموضعي فرط ضغط الدم). ربما يتعزز التأثير الرفع للضغط نتيجة السحب المفاجئ للكلونيدين Clonidine. تتعزز تأثيرات الأدوية الأخرى المضادة لاضطراب النظم القلبية مثل نقص ضغط الدم، وبطء القلب، وإحصار القلب. تشكل توليفة الفيراباميل Verapamil (وريدياً) خطراً بوجود الحلل الوظيفي في العقدة الأذينية البطينية أو في البطين الأيسر لأن الدواء أي الفيراباميل يمتلك تأثيرات سلبية مؤثرة في التقلص العضلي والميقاتية أكثر من باقي مُحصرات أكتية الكالسوم.

ولكن كان ذلك لأن الجرعة الأولية كانت بالأصل على قمة منحنى الاستجابة - الجرعة. يفرغ حوالي 90% من الدواء من الكلية، لذا يجب إنقاص الجرعة في حال اختلال الوظيفة الكلوية إلى 50 ميلي غرام يومياً، مثلاً عندما تكون سرعة الترشيح الكبيبي 15 - 35 ميلي لتر/دقيقة، أما عمره النصفى فهو 7 ساعات.

بيزوبرولول Bisoprolol يكون أكثر انتقائية لبيتا-1 من الأتنيولول (النسبة 50:1). وهو عامل دوّاب نسبياً في الشحم، وعمره النصفى (11 ساعة) وهو أحد أطول مُحصرات بيتا، ولا يوجد مجال واسع لمتطلبات الجرعة المشاهدة بالبروبراتولول. وكما في الأتنيولول، يستحق البدء بجرعة منخفضة 5 ميلي غرام لاجتناب التسبب بإرهاق غير ضروري، خاصة عند محاولة الحصول على المنفعة القصوى من انتقائيته. لا نحتاج لتبديل الجرعات عندما تنقص وظيفة الكبد أو الكلية.

نبيفولول Nebivolol يشبه البيزوبرولول بمعنى ألفته للشحم وعمره النصفى (10 ساعات) ولكنه أكثر انتقائية لبيتا-1 (β_1) (نسبة 30:1). يكون ملمحه الفريد بأنه موسع وعائي مباشر (يتيح ذلك عن مصاوغه الأيمن للراسيمات racemate، يمتلك المصاوغ فعلاً ماهضاً لبيتا-1 (β_1) يظهر أن الآلية تكون عبر التفعيل المباشر لأكسيد النتريك الذي ينتج من البطانة الوعائية.

الإحصار الدوائي المشترك للمستقبلات ألفا وبيتا-1 الأدرينية Combined β_1 and α -adrenoceptor blocking drugs

لايتالول Labetalol هو مزيج راسيمي، يُحصر أحد المصاوغين المستقلة β الأدرينية (غير انتقائي)، ويحصر المصاوغ الآخر المستقبلات ألفا الأدرينية؛ يؤدي تأثيرهما المزدوج على الأوعية الدموية إلى تصغير التضيق الوعائي المميز لحصار بيتا غير الانتقائي، وتشبه النتيجة من حيث العايات العملية استعمال مُحصر β الانتقائي لبيتا-1 (β_1) (راجع الجدول 1.23). يعدّ اللايتالول أقل فعالية من الأدوية مثل الأتيولول أو البيزوبرولول في المعالجة الروتينية لفرط ضغط الدم، ولكنه يعيد في بعض الاستطابات النوعية.

تُحصر مستقبلات β أكثر بحوالي 4 - 10 مرات من حصار المستقبلات ألفا، ويختلف هذا بالجرعة وطريقة الإعطاء. يفيد اللايتالول عندما يعطى حقناً في الإنقاص العاجل لضغط الدم. قد تنخفض مُحصرات بيتا الاعتيادية ضغط الدم ببطء شديد، بسبب تنبيه منعكس مستقبلات - ألفا غير المحصورة الذي يقابل انخفاض ضغط الدم.

يكون إنقاص ضغط الدم التدريجي مرغوباً عند معظم المرضى وحتسّى المصابين بفرط ضغط الدم الوخيم لاجتناب اختطار نقص انسياب الدم الدماغي أو الكلوي، ولكن بوجود نسلخ الأوعية الكبيرة أو ما يلازمهما فلا بد أن يكون التأثير الخافض لضغط الدم سريعاً.

يحدث نقص ضغط الدم الوضعي (الذي يحدث بحصار مستقبلات ألفا) في بدء المعالجة، ويحدث إذا ازدادت الجرعة بسرعة كبيرة. لكن يكون مكون مستقبلات β بالمعالجة المزمنة هو المسؤول الرئيسي عن التأثير الخافض لضغط الدم، وهذا ليس مشكلة.

ينقص اللايتالول فرط ضغط الدم كاستجابة مُحدثة لحرارة الجماع orgasm عند النساء.

يكون العمر النصفى لللايتالول 4 ساعات. يستقلب كثيراً في المرور الكبدي الأولي. يجب أخذ الدواء 3 مرات يومياً بجرعة 100 - 400 ميلي غرام ثلاث مرات يومياً.

يكون الضغط الإسعافي لفرط ضغط الدم الوخيم بالتدبير الأفضل هو البدء بتسريب اللايتالول 1 ميلي غرام/دقيقة، وبعابر بفترات كل نصف ساعة. يوقف التسريب عندما يصبط ضغط الدم، ويعاد مراراً عندما يتطلب ذلك حتى تُدخل المعالجة القموية بنجاح.

أدوية إحصار مُستقبلة السيروتونين + إحصار المستقبلات

ألفا الأدرينية

Serotonin (5-HT) receptor + α -adrenoceptor blocking drugs

كيتانسيرين Ketanserin يظهر أن الكيتانسيرين تفعل بالأساس على حصار المستقبلات المضيق للأوعية السيروتونية (غيط $5HT_2$). وممتلك أيضاً نشاطاً مُحصرراً للمستقبلات ألفا الأدرينية (تكون ألفتها لكلا المستقبلين 1:15). يشرح الأخير

الجفن في الانسداد الدرقي لتأثيره التحميلي. تتضمن الأدوية الأخرى من هذه المجموعة الديبريدوكين debrisoquine والبيثانيدين bethanidine. يستعمل الميتايدوبنزيل غوانيدين metaiodobenzylguanidine (MIBG) تشخيصياً كعصر موسوم باليود المشع، لتحديد الأورام الأليف الكروم (ولاسيما ورم القواتم pheochromocytoma) إذ يتراكم الدواء في هذا الصنف.

نفاذ الناقل المخزون (النورأدرينالين)

DEPLETION OF STORED TRANSMITTER (NORADRENALINE)

ريزيربين Reserpine هو قلواني من جنس نبات الراوفولمية Rauwolfia، استعمل قديماً في الطب في جنوب آسيا من أجل الجنون، استعمل الريزيربين حديثاً على نحو واسع في الطب النفسي ولكنه ترك الآن. يستنفد الريزيربين النورأدرينالين من الأعصاب الأدرينية المفعول بخصر خزن الأمين ضمن الحويصلات الموجودة في النهاية العصبية، منقصاً بذلك من إمكانية إطلاق المخازن للناقل. ينجم فعله الخافض لصعط الدم على نحو رئيسي عن فعله المحيطي، ولكنه يدخل إلى الجهاز العصبي المركزي ويستنفد أيضاً مخازن الكاتيكولاميات؛ وهذا يشرح التأثيرات الجانبية من التهذنة والاكتئاب والباركنسونية (خارج السبيل الهرمي) التي يمكن أن ترافق استعماله. يدوم تأثيره على مخازن الكاتيكولاميات من أيام إلى أسابيع بعد سحبه.

يتمتلك الريزيربين أهمية في الاستعمال البيطري للوقاية من الموت عند ذكور الديك الرومي المنزلي، الذي يعود إلى أم دم أهريه مسلحة ناجمة عن فرط ضغط الدم المميت. والذي يسبب خسائر اقتصادية كبيرة. ينقص إضافة الريزيربين إلى ماء شرب الديك الرومي المنزلي من ضغط الدم لديه ويحافظ على حياته دون الاستشاشة الطبيعية المحوطة على نحو معتدل. تُحصر المستقبلة β الأدرينية²².

²² مؤتمر conference حول استعمال السرباسيل serpasil كامل مهدئ عدد الحيوانات وطود الدواجن في كلية الزراعة عام 1959 في جامعة ولاية Rutgers، في الولايات الأمريكية المتحدة. يمتلك الديك الرومي الري

فعلها الخافض لضغط الدم واستعمالها في داء رينو. وهي غير متاحة في العديد من البلاد ولا تقدم ميزات عن مُحصرات ألفا النقية مثل الديازوكسيد.

السيروتونين Serotonin (5-HT) هيدروكسي تريتامين (5 HT) يجري تخليقه في الخلايا المعوية enterochromaffine، المتوافره كثيراً في الأمعاء ويؤخذ معظمها إلى الصفائح الدموية. يمتلك تأثيرات معقدة على الجهاز القلبي الوعائي، ويتفاوت ذلك بحسب السرير الوعائي vascular bed وحالته الفيزيولوجية؛ يقبض عموماً الشريينات والأوردة ويحرض تكلس الصفائح الدموية؛ ينبه العضلات الملساء المعوية والقصية. تفرز الأورام السرطانية السيروتونين وقد ينفع معالجة الأعراض بمناهضات السيروتونين مثل سيبروهيبتادين Cyproheptadine، أو ميثيسرجيد Methysergide، وأحياناً أوكتروتيد octreotide (راجع الفهرس). السيروتونين هو الناقل العصبي في الدماغ.

النهاية العصبية الودية المحيطية

Peripheral sympathetic nerve terminal

أدوية إحصار العصبون أدريني المفعول

ADRENERGIC NEURON BLOCKING DRUGS

تصل أدوية إحصار العصبون الأدريني المفعول إلى النهايات العصبية الأدرينية انتقائياً بألية فاعلة active، تحتاج للطاقة، وبألية المصخة الأمينية التي يمكن إشباعها (النورأدرينالين) (قبط -1). تتراكم في حويصلات الخزن النورأدرينالية إذ يمكن أن تنطلق استجابة للدفعات العصبية، وتنقص من إطلاق النورأدرينالين وتنقص جميع الوظائف الودية. وهي لا تضبط ضغط الدم الاستلقائي بدرجة كافية، وتكون عرضة للتأثر مع الأدوية الأخرى التي تصيب الوظيفة الأدرينية المفعول، مثل مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات ومزيلات الاحتقان الأنفي الموضعية، والتي يفترض أنها تركت الآن في فرط ضغط الدم.

غوانيثيدين Guanethidine استعمل لإنفاص ضغط باطن العين في الزرق glaucoma المفتوح الزاوية، ولإنفاص انكماش

INHIBITION OF SYNTHESIS OF TRANSMITTER

مي تيروزين Metirosine (ألفا ميثيل -P- تيروزين) وهو مثبط تنافسي لإنزيم تيروزين هيدروكسيلاز الذي يحول التيروسين إلى دوبا، يتحول الدوبا dopa بعد ذلك إلى الـ نورأدرينالين وأدرينالين الذين يستنفدان بأسلوب شبيه بالميتيروسين. يستعمل الميتيروسين كمساعد (مع الفينوكس بنسزامين) لعلاج ورم القواتم pheochromocytoma الذي لا يمكن استئصاله جراحياً. ينقص تخليق الكاتيكولامين حتى 80% على مدى 3 أيام. ينفذ بسهولة إلى الجهاز العصبي المركزي ويستنفد النورأدرينالين والدوبا في الدماغ مسبباً تأثيرات جانبية شبيهة بالريزيرين. لذا يجب القيام بالموازنة الحذرة لحاجة المرضى الذين يتوقع أن تهدد حياتهم بغزو ورمي أكثر أو بفرط ضغط الدم الخفيف إلى معتدل.

أدوية إحصار العقد المستقلة

Autonomic ganglion- blocking drugs

هيكساميثونيوم Hexamethonium كان الدواء الأول الفعال فموياً لعلاج فرط ضغط الدم. وعلى نحو شبيه مع كل العوامل في هذه المجموعة، فإن الهيكساميثونيوم يُحصّر الجملعة الودية واللاودية على حد سواء. لقد جعلتهم التأثيرات الجانبية الوحيدة يذكرونه من الناحية التاريخية فقط في معالجة فرط ضغط الدم²³.

تريمثافان كاميسلات Trimethaphan عامل ذو فعل

wild turkey ضغطاً دموياً 60/120 ميلي متر رتق، بينما يكون الديك الرومي الداجن domestic مصاباً بفرط ضغط الدم (60/204 ميلي مر رتق). يرمد الهيكوكسين من وقوع incidence أم الدم aneurysm. يبدو أن سرعة ارتفاع الضغط في الأهر aorta ذات أهمية في هذا المرض (ربما عند الإنسان أيضاً) ونتيجة لذلك فقد يقع الريزيرين ومضمرات مستقبلية بيتا الأدرينية في تخفيف ذلك.

Page L H 1981 New England Journal of Medicine 304. ²³

1371. The eminent pharmacologist السيد جون كاثرم اختصاصي

الفارماكولوجيا البارز eminent pharmacologist الذي لُقّب بالظهور

المعبر "رجل الهيكساميثونيوم hexamethonium man"

قصير (يعطى تسريباً وريدياً، على نحو أولي 3 - 4 ميلي غرام/ دقيقة)، يمتلك أيضاً تأثيراً موسعاً مباشراً للأوعية، يستعمل من أجل إحداث نقص ضغط الدم، يمكن أن يصحح الضغط بإمالة الجسم، يحقق ضبط الضغط من دقيقة إلى دقيقة، عندما يكون نقص الانتقائية هاماً.

يكون إطلاق الهيستامين خلال التسريب مشكلة أحياناً.

الجهاز العصبي المركزي

Central nervous system

ناهضات المستقبل ألفا-2 الأدرينية

α_2 -ADRENOCEPTOR AGONISTS

كلونيدين Clonidine (Catapress) هو إيميدازولين ناهض للمستقبل α_2 الأدرينية (خلف المشبكية) في الدماغ، يؤدي تنبيهها إلى كبت التدفق الودي وينقص من ضغط الدم. يفعل أيضاً بالجرعات العالية المستقبلات α_2 الأدرينية المحيطية (المستقبلات الذاتية قبل المشبكية) في النهاية العصبية الأدرينية، يتواسط ذلك كبت ارتجاعي سلبى لإطلاق النورأدرينالين. قد تنبه الجرعة المفرطة من الكلونيدين مستقبلات α_1 الأدرينية المحيطية (خلف المشبكية) فتسبب فرط ضغط الدم بتضيق الأوعية. اكتشف الكلونيدين ليكون خافضاً لضغط الدم ليس من قبل اختصاصي علم الأدوية الذين اختبروه في المعبر ولكن من قبل طبيب استعمله على نفسه كقطرات أنفية من أجل الزكام²⁴. أُنشأ عمله التصني فهو 6 ساعات.

ينقص الكلونيدين ضغط الدم مع هبوط قليل في ضغط الدم الوضعي أو المتعلق بالتمارين. أما العائق الأخطر فهو سحبه المفاجئ أو التدرجي الذي يسبب فرط ضغط الدم الارتدادى، الذي يتميز بتراكيز بلازمية عالية للكاتيكولامين كالتى تشاهد في نوب فرط ضغط الدم في ورم القواتم pheochromocytoma. قد يكون البدء سريعاً (بضع ساعات) أو يتأخر لأكثر من يومين، ويختفي على مدى يومين. تكون المعالجة إما لعود تأسيس الكلونيدين عضلياً إذا كان ضرورياً

بضغط الدم انخفاض ضغط الدم، أي يفعل الميثيل دوبا كما يفعل الكولونيدين نفسه. ينتج الميثيل نورأدرينالين أيضاً في النهايات الأدرينية المحيطية، ولكن مداه وفعله أقل أهمية من الساحة السريرية.

يتمتع الميثيل دوبا من السبيل المعدي المعوي ويدخل بسهولة إلى الجهاز العصبي المركزي. يمتلك عمراً نصفياً 1.5 ساعة. يمكن توقع تأثيراته الضائرة الكثيرة من طرز فعله والتي تتضمن: التهذبة (متواترة)، والكوابيس، والاكثاب، والحركات اللاإرادية، والغثيان، وتطيل البطن، والإمساك، والسان الحرز أو الأسود، وإيجابية اختبار كومبس وفقر الدم الانحلالي أحياناً، وقلة الصفائح، والالتهاب الكلبي.

يحدث التثدي عند الرجل وثر اللبن نتيجة تداخله مع الكبت الدوباميني لإفراز البرولاكتين. إن أي فشل في الوظيفة الجنسية عند الذكر ربما يكون نتيجة ثانوية للتهذبة. لم يعد الميثيل دوبا الدواء المختار في التدبير العلاجي المديد لفرط ضغط الدم بسبب تأثيراته الدوائية الضائرة، ولكنه يبقى رائجاً عند الأطباء المولدين لمعالجة فرط ضغط الدم أثناء الحمل.

المعالجة الدوائية للذبحة، احتشاء عضل القلب وفرط ضغط الدم

Drug treatment of angina, myocardial infarction and hypertension

الذبحة الصدرية²⁵ Angina pectoris

تحدث نوبة الذبحة الصدرية²⁶ عندما يفوق طلب عضل القلب للأوكسيجين إمداده من الدوران التاجي.

تنصص الأشكال المعنية لاختيار المعالجة الدوائية للذبحة الجهدية (الأكثر شيوعاً) والشكل الأسوأ منها الذبحة اللامتستقرة (الذبحة السابقة للاحتشاء أو المتعالية) (انظر أدناه) التي

²⁵ Angina pectoris: angina, a strangline; pectoris, of the chest
²⁶ من أجل الوصف الشخصي من قبل طبيب حول تجربته في الذبحة الصدرية،
والجراحة التاجية الجراحية والرحمان الطبيسي see Swyer G I M 1986
British Medical Journal 292:337 Compelling and essential reading.

أو لمعالجة ورم القواتم phaeochromocytoma. يجب أن لا يستعمل الكولونيدين مطلقاً مع شحصر لمستقبل بيتا الأدرينية التي تعاقم من فرط ضغط الدم الانسحابي (راجع ورم القواتم). تتضمن التأثيرات الضائرة المهددة وجفاف الفم. تعمل مضادات الاكثاب الثلاثية الحلقات على مراهضة الفعل الخافض لضغط الدم، وتزيد فرط ضغط الدم الارتدادي الذي ينجم السحب المفاجئ. تمتلك الجرعة المنخفضة من الكولونيدين أيضاً (50 - 100 ميكروغرام/يوم) دوراً صغيراً في الوقاية من الشقيقة، ومن بيع الإيباس menopausal flushing ومن الرقص "choreas".

يعد الارتداد مشكلة أقل أهمية بمركبات الإيميدازولين المديدة ومنذ حذف الجرعة الصغيرة لم تعد تثير الارتداد. تتضمن مثل هذه الأدوية موكسونيدين Moxonidine وريلمينيدين Rilmenidine. يقال بأن هذه الأدوية انتقائية لمستقبل الإيميدازولين فضلاً عن مستقبل α_2 . ومع ذلك لم يستعرف على المستقبل على المستوى الجزيئي، ولقد أظهرت التجارب الجينية بأما مستقبل α_2 المطلوب من أجل الفعل الخافض لضغط الدم لأدوية الإيميدازولين. لذا فمس غير المفاجئ عدم وجود دواء يمتلك نجاحاً حقيقياً في فصل التأثيرات المهددة عن التأثير الخافضة لضغط الدم لهذا الصنف.

الناقل الكاذب FALSE TRANSMITTER

تشابه الناقل الكيميائي والمستقبلات في الجهاز العصبي المركزي مع الموجودة في الجهاز العصبي المحيطي، ويملك الدواء في هذا القسم أيضاً أفعالاً محيطية كما هو متوقع.

ميثيل دوبا Methyldopa (ألدوميت Aldomet). ربما يفعل على نحو رئيسي في المراكز المحركة للأوعية في جذع الدماغ. ويعد ركيزة إنزيمية (طريقة L-DOPA نفسها) حيث يتحلل النورأدرينالين. ينجم عن تخليق ميثيل نورأدرينالين تنبيه مقو لمستقبلات α_2 في الجهاز العصبي المركزي إذ لا يمكن استقلال ميثيل نورأدرينالين بالأكسيداز الأحادي الأمين، وبسبب انتقائياً المستقبل α_2 الأدرينية. ينتج عن تنبيه هذه المستقبلات في النوى الموجودة في الدماغ المؤخر المهمة بالتحكم

تحدث أثناء الراحة. الذبحة المتفاوتة (ذبحة برنزميتال) (غير شائعة) التي تنجم عن تشنج الشريان التاجي الكبير.

الأدوية المضادة للذبحة **Antianginal drugs** تفعل الأدوية المضادة للذبحة كما يلي:

- تنقص التترات العضوية طليعة التحميل *preload* والحمولة التلوية *after load* وتوسع الشرايين التاجية الرئيسية (بدلاً من الشريانات).

- تنقص أدوية إحصار المستقبل بيتا الأدرينية قلووية عضل القلب وتبطيء سرعة القلب، وقد تزيد تشنج الشريان التاجي في الذبحة المتفاوتة Variant.

- تنقص أدوية إحصار قموات الكالسيوم قلووية القلب. وتوسع الشرايين التاجية (حيث توجد بيئة على التشنج) وتنقص الحمولة التلوية (توسع الشريانات المحيطية).

تكمل هذه الأصناف الدوائية بعضها ويمكن استعمالها معاً.

يعد استعمال التترات مع مفعّل لقناة البوتاسيوم نيكورانديل *nicorandil* علاجاً بديلاً عندما يمنع استعمال أي من الأدوية الأخرى.

خلاصة المعالجة SUMMARY OF TREATMENT

- يعالج أي سبب مشارك إذا أمكن ذلك مثل فقر الدم واضطراب النظم.

- تبديل نمط الحياة ينقص من عدد التروب. قد يساعد إنقاص الوزن على نحو كبير. وكذلك التوقف عن التدخين.

- الالتقاء قبل الجهد المباشر: ثلاثي نترات الغليسيريل تحت اللسان أو النيفيديين (عض المحفظة وامسك السائل في الفم أو بلعه)

- من أجل النوبة الحادة: ثلاثي نترات الغليسيريل (تحت اللسان) أو النيفيديين (عض المحفظة، كما سبق)

من أجل الوقاية المديدة For long-term prophylaxis

- يعطى دواء مُحصر للمستقبل β_1 الأدرينية مثل البيزبرولول باستمرار (وليس عند توقع النوبة فقط). تضبط الجرعات بالاستجابة. ولقد صمغ بعضهم حدوداً علياً للجرعة الاعتيادية

arbitrary، ولكن أوصى آخرون برفع الجرعة - إذا لم يحصل التمريرج الثام - إلى الجرعة العظمى المتحملة، وبشترط عدم نقص سرعة القلب عن 55/دقيقة، أو ترفع الجرعة إلى المستوى الذي تكون فيه أي زيادة بعدها لا تسبب تسرعاً قلبياً جهدياً. يفضل في الذبحة الوحيدة مناهض نقي مثل العامل الذي يفتقر إلى الفعالية الناهضة الجزئية، لأن الأخير قد لا يبطئ القلب بدرجة كافية، ويحذر المريض من احتطار السحب المفاجئ.

- يكون البديل مُحصر مستقبل β الأدرينية استعمال دواء حاصر لقنوات الكالسيوم مثل النيفيديين والدلتيازيم: الذي يستعمل ولاسيما عند الاشتباه بتشنج تاجي أو في حال قصور عضلة القلب أو أي مرض تشنجي قسبي. يمكن استعمالها أيضاً مع مُحصر بيتا، أو،

- تستعمل التترات المديدة المفعول، أو ثنائي تترات أيزوسوربيد أو أحادي التترات لاجتناب التحمل.

- نيكورانديل *Nicorandil*، مفعّل لقناة البوتاسيوم مديد المفعول لا يسبب تحملاً شبيهاً بالتترات.

- قد تتكيف المعالجة الدوائية مع زمن النوب مثل النوب الليلية (ثلاثي نترات الغليسيريل غير الأدمة أو أحادي نترات ايزوسوربيد فموياً عند المساء).

- تنقص المعالجة المضادة للصفائح (الأسبرين، أو كلويدوغريل *Clopidogrel*) من وقوع احتشاء عضل القلب الممت أو غير الممت عد المصابين بالذبحة اللامتقرة، تستعمل وحدها أو مع جرعة منخفضة من الهيبارين.

- إعادة التوعية *revascularization* الجراحية في حالات انتقائية.

لا بد أن نتذكر في معالجة الذبحة، أن العرض ليس فقط إنقاص الأعراض بل أيضاً الالتقاء من المضاعفات، ولاسيما احتشاء عضل القلب والموت المفاجئ. يتطلب ذلك معالجة نشيطة لجميع عوامل الاختطار (فرط ضغط الدم، فرط شحميات الدم، السكري) وأيضاً التوقف عن التدخين. ثمة بيئة قليلة على أن المعالجات الأعراضية، الطبية أو الجراحية، قد تؤدي إلى نتيجة ما عدا في المصابين بالتضييق في الجذع

ليقدم منفعة عظيمة. إن الأساس الشائع لهذا هي المعالجة الحائلة للخرثرة (مع أن مفعولها سوف تزداد مقارنة مع الرأب الوعائي angioplasty، مع الدعامة stenting أو بدوفا). التي تبدأ مباشرة بعد الوصول إلى المشفى، والأفضل إلى وحدة العناية التاجية مباشرة لاجتناب أي تأخير، وتقدم الأدوية الحائلة للخرثرة ما لم يوجد مانع لاستعمالها. لا يزال المصابون باحتشاء عضل القلب بدون ارتفاع ST (non STEMI) يتفعون، خاصة المصابين بإحصار الحزمة اليسرى. أظهرت العديد من التجارب بأن المرضى بدون تبدلات في ECG (أو مع انخفاض ST) والمصابين بالذبحة اللامستقرة يتفعون قليلاً من المعالجة الحائلة للخرثرة.

يفرض خيار المعالجة الحائلة للخرثرة في معظم الأماكن ما يلي: (1) وفرة في معطيات النتائج المقارنة من التجارب الجيدة التصميم (2) التكاليف النسبية. يجب أن يعطى المرضى في الاحتشاء الأول سترتوكيناز streptokinase 1500.000 وحدة تسريعاً على مدى ساعة واحدة، ما لم يكن هناك صدمة قلبية. وأما في الاحتشاءات التالية، وبوجود الأصداد المضادة لستربتوكيناز فيجب استعمال منشط مولد البلازمين النسيجي البشري المنشوب، أو البروتينات الشريفة الطبيعية التي صنعت بشكل كتلي بتقنية تأشب DNA. ترتبط الأدوية الحائلة للخرثرة alteplase والستربتوكيناز مع مولد البلازمين وتحوله إلى البلازمين الذي يحل الفبرين Fibrin. يمتلك Alteplase ألفة لمولد البلازمين المرتبط مع الفبرين أعلى من الذي في الدوران. لا تمنح هذه الانتقائية ميرة علاجية كما هو متوقع بالأصل؛ إذ غالباً ما يكون النزف الوخيم التابع لحل الخرثرة نتيجة حل الجلطة الملتهمة في المقرات السابقة من النزف أو الرضح. إن النزعة لانحلال الفيرينوجين وكذلك الفبرين بالستربتوكيناز تعطي هذا الدواء بعض النشاط المضاد للخرثرة، الذي يفتقد إليه Alteplase، لذا يحتاج إعطاء alteplase إلى المشاركة والمتابعة بإعطاء الهيارين (راجع الفصل 28 للتفاصيل حول حالات الخرثرة)

الرئيسي للشريان التاجي الأيسر، الذي يتطلب مداخلية جراحية. لم يدرس الأسبرين بالتحديد عدد المصابين بالذبحة المستقرة فمن المناسب الآن أن يستوفى الأسبرين عند مجموعات المرضى الآخرين.

احتشاء عضل القلب Myocardial infarction (انظر أيضاً الفصل 28).

AN OVERVIEW نظرة عامة

تصنف المتلازمات التاجية الحادة (ACS) الآن على أساس مخطط كهربية القلب ECG، وعلى قياسات التروبونين Troponin إلى ما يلي: (1) المصابين باحتشاء العضل القلبي مع ارتفاع ST (STEMI)، (2) المصابين باحتشاء عضل القلب بدون ارتفاع ST (non-STEMI)، بوساطة ECG وإيجابية اختبار التروبونين)، (3) الذبحة اللامستقرة (بوساطة ECG مع سلبية اختبار التروبونين). يعرف الوصف الحالي بالتطور السريع في هذا الحقل، ولكن ربما تتطور الاستراتيجيات العلاجية بحسب هذه الأشكال من المتلازمات التاجية الحادة ACS. يستطيع الممارس العام أو مساعد الطبيب أن يصف المعالجة الأولية قبل أن يصبح التشخيص المؤكد وطيداً أو حتى يصل المريض إلى المستشفى.

- المورفين morphine والديامورفين diamorphine (2.5 - 5 ميلي غرام وريدياً، لأن الحقن العضلي يشكل على نحو مؤكد ورماً دموياً عندما يتبع بالمعالجة الحائلة للخرثرة.
- الأسبرين 150 - 300 ميلي غرام فمواياً.
- الأكسيجين 60%.

تكون الأغراض المباشرة بتفريغ الألم والبدء بالمعالجة الواضحة لإنقاص معدل الوفيات. يهتم التدبير العلاجي اللاحق لاحتشاء عضل القلب المثبت بمعالجة المضاعفات، من اضطراب النظم إلى فشل القلب والانصمام الحثاري والوقاية الثانوية من احتشاءات عضلية قلبية أخرى.

عندما يشخص احتشاء عضل القلب مع ارتفاع ST (STEMI). يسرع إلى عود الإرواء مبكراً بقدر المستطاع

الموانع الأساسية لاستعمال حالات الخثرة

- الأهمية للنزف.
- الحمل.
- أعراض فرحة هضمية حديثة، أو نزف معدي معوي.
- سكتة حديثة (3 أشهر سابقة).
- جراحة حديثة (10 - 14 يوماً سابقاً)، خاصة الجراحة للعصبية.
- إبعاش قلبي رئوي مطول (خلال المعى الحالي).
- احتلال الشبكية السكري للتكاثري.
- فرط ضغط الدم غير المضبوط (مضغوط الدم الانقباضي < 120 DBP)

الوفيات القلبية الوعائية عند المرضى المخترين جداً (راجع الفصل 8).

يظهر أن هذه الأدوية مفيدة جداً كعلاج مساعد في الذبحة اللامستقرة، وفي الوقاية من الخثار التالي لإجراءات إعادة التوعية بطريق الجلد مثل الرأب الوعائي angioplasty وشبكة stenting الشريان التاجي. إن دورها في الوقاية من الاحتشاء عند المصابين بالنقص الحاد في عضل القلب قد يمتد بسرعة.

الذبحة اللامستقرة Unstable angina تتطلب الذبحة اللامستقرة الإدخال إلى المستشفى، تتضمن أعراض المعالجة تفريغ الألم، وتفادي تقدم احتشاء عضل القلب، والموت المفاجئ. وأما التدبير العلاجي الأولي فهو إعطاء الأسبرين 300 150 ميلي غرام مضغاً أو مبعثراً dispersed في الماء يتبعه الهيبارين أو أحد الهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض مثل delyaparin أو enoxaparin. يفضل إعطاء الترات على شكل ثنائي ترات ايزوسورييد تسرياً وريدياً حتى يصبح المريض خالياً من الألم لمدة 24 ساعة يجب إضافة مُحصر المستقبلات B الأدرينية مثل ميتوبرولول metoprolol فموياً أو وريدياً ما لم يكن هناك مانع للاستعمال، إذ يكون حينها مُحصر قنوات الكالسيوم هو البديل مثل الديلتيازيم أو الفيراپاميل. قد يعطى المرضى المخترين جداً مثبط البروتين السكري IIIa/IIb مثل eptifibatide أو tirofiban.

الوقاية الثانوية SECONDARY PREVENTION

(راجع أيضاً الفصل 28).

إن أفضل ما ينبغي باخطار احتشاء عضل القلب هو الإحابة السابقة باحتشاء عضل القلب، بعد البدء بالتدابير العلاجية في الساعات الأولى يصبح الغرض الرئيسي من المعالجة الوقاية من احتشاءات أخرى. يجب أن يُصح المرضى حول التمرين والنظام الغذائي قبل التفريغ من المستشفى، ويدخل أغلبهم في برنامج تأهيل رسمي بعد معادرتهم المستشفى. يحتاج المرضى بوجه خاص إلى إنقاص مدخولهم من الدهن المشبع، وثمة بينة متزايدة حول منفعة زيادة المدخول

بالإضافة إلى حالات الخثرة والأسبرين، أظهرت معالجة ثالثة سميت حصار - بيتا إنقاصها لمعدل الوفيات عند المصابين باحتشاء عضل القلب. في دراسة ISIS-1²⁷، أعطى الأتينول 50 ميلي غرام وريدياً وتابع بالجرعة نفسها فموياً. نجم إنقاص الوفيات بصفة رئيسية عن الوقاية من تمزق القلب، الذي يبدو أنه المضاعفة الوحيدة لاحتشاء عضل القلب التي لا تنقص بالمعالجة الحادة للخثرة. عادة ما تطبق موانع استعمال حصار بيتا، ولكن معظم المصابين باحتشاء عضل القلب للمرة الأولى قادرين على تلقي هذه المعالجة.

العوامل المضادة للصفائح الأخرى Other anti-

platelet agents. يكتف السبيل الأخير الشائع لتكدس الصفائح وتشكل الخثرة تعبير مستقبلات البروتين السكري IIIa/IIb على سطح الخلية. ترتبط هذه المستقبلات مع الفيبرينوجين باللغة عالية ويمكن أن تحصر إما باستعمال الضد الوحيد السيلة monoclonal النوعي (Abciximab)، أو بأحد المناهضات النوعية من الصنف المقابل للتوسع بسرعة مثل tirofiban، eptifibatide. يثبط العامل الآخر كلوبيدوغريل Clopidogrel تكدس الصفائح المعتمدة على ADP. وهو ذو فعالية أكثر من الأسبرين في الوقاية من السكتة الإقفارية أو

²⁷ تجربة معشة للأتينول وريدياً Atinolol عند 16027 حالة، يشبه بإحداثها باحتشاء عضل القلب احاد. ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Lancet 1986 2: 57 66

من السمك وزيت الزيتون.

أدوية الوقاية الثانوية

DRUGS FOR SECONDARY PREVENTION

يجب أن يعطى جميع المرضى الأسبرين *Aspirin* ومُحصر بيتا β -blocker لمدة عامين على الأقل ما لم يُجد ما يمنع استعمالها. يُعد فشل القلب مانع الاستعمال الأكثر شيوعاً لحصار بيتا بعد احتشاء عضل القلب، وينبغي ألا يكون ذلك شائعاً الآن بعد احتشاء عضل القلب للمرة الأولى. عند مثل هؤلاء المرضى يجب أن يستعاض بمشط الإنزيم المحول للأنتيجوتنسين ACE بدلاً من حصار بيتا. لقد أظهرت هذه المجموعات الثلاثة من الأدوية إنقاصها لوقوع إعادة احتشاء بحوالي 20 - 30%، ومع ذلك لم يبدُ أن المنفعة قد ازدادت. ابتدأت في دراسة SAVE المعالجة بالكابتوبريل Captopril 50 ميلي غرام \times 3 مرات يومياً أو الغفل حتى 3 - 16 يوماً بعد احتشاء عضل القلب عند 231 مريضاً دون وجود فشل قلبي وحيم، وكان جزء الكسر القذفي للبطين الأيسر >40% أظهرت مجموعة الكابتوبريل انخفاض وقوع نكس احتشاء عضل القلب (133) والوفيات (228) بدرجة أقل من مجموعة الغفل (170 و 275). تم تحصيل النتائج بما يشبه العديد من التجارب الأخرى لمشبطات ACE. كانت دراسة II CONSENSUS، الاستثناء من ذلك إذ وجدت عدم المنفعة من الإيبالابريل enalapril. (تبين في هذه الدراسة أن الانخفاض الكبير والسرير في ضغط الدم المسبب عن enalaprilat قد يورث حوادث قلبية وعائية عند بعض المرضى). بينما استعملت أكثر الدراسات الصدى echo والتفريس بالنظائر Isotope scaming لتقييم الوظيفة القلبية، أظهرت دراسة AIRE إنقاص الوفيات (170 مقابل 222) في مجموعة نشيطة أعطيت الرامبريل Ramipril 5 ميلي غرام \times 2 يوم بدأت بعد احتشاء عضل القلب بحوالي 3 - 10 أيام عند 2006 من المصابين بعلامات سريرية فقط لفشل القلب²⁸. بالإضافة لذلك ينبغي لأكثر المرضى استعمال الستاتين Statin

²⁸ SAVE = تجربة الثقبيا وصحامة البطير؛ AIRE = دراسة الاحتشاء الحاد ومجموعة الرامبريل؛ Consensus = دراسة تعاونية سكتانية للإبتالابريل.

دون مراعاة مستوى الكوليستيرول البلازمي. لقد ظهرت أيضاً منفعة مديدة من إنقاص LDL بعد احتشاء عضل القلب باستعمال جرعة عالية من Simvastatin (20 - 40 ميلي غرام/يوم) و pravastatin (40 ميلي غرام/يوم). لقد شكل المصابون باحتشاء عضل القلب السابق ثلث المرضى في دراسة الحماية القلبية من أصل 20536 مريضاً مختطرين جداً، ولقد تم العيين العشوائي بإعطاء Simvastatin 40 ميلي غرام يومياً أو الغفل فوجد لديهم تناقص في جميع أسباب الوفيات 12% وناقصت السكتة ومرض القلب التاجي²⁹ بمقدار 24%.

لا يوجد مكان للوقاية الروتينيه باستعمال مضادات اضطرابات النظم، وبأسلوب مشابه فإن مضاد التحثر المديد ليس له مكان، باستثناء ما يوصى باستعماله عند وجود اضطراب نظم أو وظيفة بطين أيسر عسيرة.

فرط ضغط الدم الشرياني

Arterial Hypertension

يتطلب التقييم السريري للأدوية الخافضة لضغط الدم الإجابة عن نمطين من الأسئلة هما:

1. إذا كان إنقاص ضغط الدم المديد ينفع المرضى للوقاية من المضاعفات ويطيل الحياة، تستغرق هذه الدراسات سنوات، وتتطلب أعداداً كبيرة جداً من المرضى وهي مكلفة جداً.
2. إذا كان الدواء يمتلك الفعالية والأمنية ويضبط ضغط الدم بأسلوب مريح لحوالي عام واحد. ثمة بينة كافية الآن من منفعة إنقاص ضغط الدم المرتفع إذ إن السلطات المنظمة لم تتطلب تجارب للنوع الأول من جميع الأدوية الجديدة. لذا تعد الدراسات الأقصر كافية إذ تسمح بإدخال دواء جديد، ولكن قد لا تكشف مثل هذه التجارب النتائج المديدة لبعض التأثيرات الاستقلابية مثل غلوكوز الدم الذي ربما

²⁹ يقدر المؤلفون بأن خمس سنوات من المعالجة تقي من 100 حادثة وعائية رئيسية عد كل 1000 مصاب احتشاء عضل القلب سابق، أو 70 - 80 حادثة عند المصابين بأشكال أخرى من مرض القلب التاجي أو السكري. لم يكن لهذه المنفعة حدود عليا للعبء، ولم يكن لمة حدود دنيا لمستوى البوليون الشمسي الخفيض الكثافة LDL 22 - 360: Lacet.

يشكل اختطاراً ضاراً لمرض القلب التاجي. تكون التأثيرات الغفل بارزة في هذه التحارب القصيرة ويجب أن تضبط بعناية في تصميم التجربة.

الغاية من المعالجة AIM OF TREATMENT

إنَّ الغاية الرئيسية المديدة عند معظم المرضى هي الوقاية من السكتة Stroke واحتشاء عضل القلب، وقد يتطلب إقاص الأخير أيضاً الانتباه إلى عوامل الاختطار الأخرى مثل التدخين وكوليستيرول البلازما. إنَّ الغاية المباشرة للمعالجة إنقاص ضغط الدم إلى ما يقارب الطبيعي بقدر الإمكان دون التسبب في نقص ضغط الدم المصحوب بالأعراض أو بطريقة أخرى دون التسبب باحتلال الغاية (جودة الحياة).

ثمَّة تحسن كبير عرضي بعد تحصيل الغاية في الحالات الوخيمة أي براء اعتلال الشبكية وتحسن الرؤية، وزوال الصداع. إنَّ مقداراً من الضرر المتغير المتعذر العكس يكون قد بدأ نتيجة لضغط الدم العالي قبل البدء بالمعالجة، قد يترقى بعد ذلك الفشل الكلوي على الرغم من المعالجة، قد لا تعاكس ضخامة البطين الأيسر بدرجة تامة ويؤدي انصر الشرياني إلى حوادث إقفارية (السكتة، احتشاء عضل القلب).

ثمَّة رغبة واضحة للبدء بالمعالجة قبل حدوث التبدلات المتعدرة العكس وفي الحالات الخفيفة والمعتدلة الوخيمة التي يراد فيها معالجة الأشخاص الذين لا تظهر لديهم الأعراض إنما يظهر لديهم فرط ضغط الدم بالتحري Screening.

العتبة وأهداف المعالجة

THRESHOLD AND TARGETS FOR TREATMENT

تطلب الدلائل الإرشادية³⁰ لجمعية فرط ضغط الدم البريطانية البدء بالمعالجة الدوائية الخافضة لفرط ضغط الدم:

• عندما يزيد ضغط الدم على نحو ثابث عن 100/160 ميلي متر زئبق أو،

• عندما يكون مجال ضغط الدم ما بين 140 - 90/159 - 99

³⁰ تتوافر دلائل إرشادية لجمعية فرط الدم البريطانية مخصصة من الجهة الطبية البريطانية أو على الإنترنت على الموقع <http://www.bhsoc.org> BMJ 1999; 319: 630 - 635

ميلي متر زئبق وبوجود بنية لضرر العضو المستهدف، أو مرض قلبي وعائي أو عشر سنوات من اختطار مرض القلب التاجي CHD أو أكثر من 15%، أو،
• السكريين الذين يزيد ضغط الدم لديهم عن 90/140 ميلي متر زئبق.

إنَّ الهدف الأمثل هو خفض ضغط الدم إلى 85/140 ميلي متر زئبق أو أقل من ذلك عند غير السكريين وإلى 80/140 ميلي متر زئبق عند السكريين. تجيز منظمة الصحة العالمية WHO والجمعية الدولية لفرط ضغط الدم هدفاً أكثر صرامة من 85/130 ميلي متر زئبق.

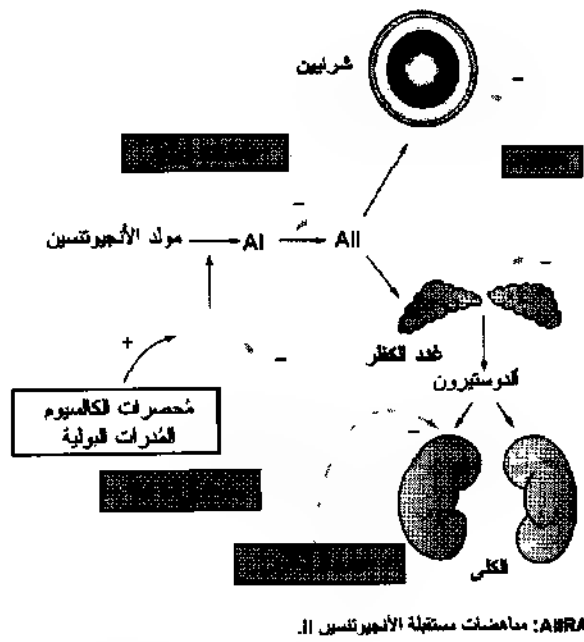
تنقص المعالجة الفعالة من اختطار جميع المضاعفات: أي السكتات واحتشاء عضل القلب، و تنقص كذلك من اختطار فشل القلب، والفشل الكلوي واحتمال الخرف. يسهل في التحارب الفردية إيضاح المنافع العلاجية في الوقاية من السكتة، لأنَّ منحنى العلاقة ما بين اختطار السكتة وضغط الدم يكون تقريباً ذا انحدار حاد أكثر مرتين من احتشاء عضل القلب. يخبرنا ذلك بأنه لا يوجد اختطار نسبي من احتشاء عضل القلب الناتج عن فرط ضغط الدم، ولكن يتطلب الانقاص الكبير من الاختطار المطلق لاحتشاء عضل القلب الانتباه إلى فرط كوليستيرول الدم بالإضافة لفرط ضغط الدم³¹.

تستمر المعالجة طوال العمر في فرط ضغط الدم الأساسي، إذ يؤدي توقف المعالجة إلى استرداد فوري لضغط الدم السابق للمعالجة. وإذا لم يحدث ذلك، فيجب الاشتباه بالتشخيص الأصلي لفرط ضغط الدم، الذي يجب أن لا يشخص ما لم يكن ضغط الدم مرتفعاً على الأقل في ثلاث مناسبات على مدى ثلاثة شهور.

إنَّ الاختطار النسبي لفرط ضغط الدم ومنافع معالجة

³¹ يرى الاختطار النسبي إلى ازدياد احتمال صابة المرضى بالمضاعفات مقارنة مع المرضى من العمر نفسه والجنس نفسه وذوي الضغط الدموي السوي. فيما يرجع الاختطار المطلق إلى عدد المرضى من 100 مريض من العمر نفسه والجنس نفسه والضغط الدموي، الذين يسبب إصابتهم بمضاعفة في السنوات العشرة التالية.

المستعملة في فرط ضغط الدم تنقص بأسلوب تناقضي إمكانية الانتقاء العشوائي للدواء الأفضل عند المرضى بأسلوب فردي. يمكن أن يقسم المرضى والدواء إلى مجموعتين بالاعتماد على حالة الرينين Renin status وتأثير الدواء عليه (الشكل 123). النمط 1، أو المرضى ذوي الرينين العالي، هم القوقازيون الأصغر سناً (العمر > 55)، ولديهم يستجيبون بدرجة أفضل لمُحصر β أو لمُثبط ACE. يشكل النمط الثاني، المرضى ذوي الرينين المنخفض الذين يُرجح أن تكون المُدرات البولية ومُحصرات قنوات الكالسيوم لديهم فعالة كعوامل مفردة Single agents.



AIIRA: مناهضات مستقبلات الأنجيوتنسين II.

الشكل 123: تأثيرات الأدوية على حمة الريين - أنجيوتنسين (AIIRA: مناهضات مستقبلات الأنجيوتنسين II)

لما كان كل دواء يفعل بألية أو اثنتين لضبط ضغط الدم، فإن العوامل التي لا تتأثر بالمعالجة الدوائية الأحادية تكون مسؤولة عن التلاؤم (آلية الاستتباب)، وتقابل التأثير المفيد وتعيد إلى الحالة السابقة. ثمة آليتان رئيسيتان للتلاؤم أو التحمل هما:

1. **ازدياد حجم الدم:** يحدث هذا بأي دواء قد ينقص المقاومة المحيطية (ازدياد الحجم داخل الرعاء) أو نقص نتاج القلب (نقص الجريان الكبسي) الناجم عن تفعيل حمة الريين-

الحالة عند المسنين تكون أقل مقارنة مع من كان عمرهم أقل من 65 عاماً، ولكن تكون عوامل الاحتطار المطلق والمنافع أكبر. وبالنظر إلى الخيار الكبير المعطى للمعالجات المتاحة، فلم يتمكن الأطباء من تحسين جودة الحياة الأمر الذي جعله عذراً لعدم معالجة فرط ضغط الدم عند المسنين. يجب أن تكون جرعات البدء starting dose عند المسنين بمقدار النصف عالياً، وبانتظار بيئة أخرى قد يقبل أن يكون إنقاص ضغط الدم بحيث يكون هدفاً أقل تحدياً.

يتضح أن التأثيرات الضائرة للمعالجة تعدّ هامة عند عدد كبير من المرضى الذين يجب معالجهم لتحقيق كسباً عند بعضهم الآخر، ويعد ذلك ملمحاً بارزاً لاستعمال الأدوية للوقاية من المرض.

مبادئ المعالجة الخافضة لضغط الدم

PRINCIPLES OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

قد تكون التدابير العامة كافية لضبط الحالات الخفيفة:

- **السمنة:** إنقاص السمنة.
- **الكحول:** التوقف عند الحدود الموصى بها (مثل 14 وحدة/أسبوعياً عند النساء، 21 وحدة/أسبوعياً عند الرجال).
- **إيقاف التدخين.**
- **النظام الغذائي:** القيمة المثبتة بإنقاص ضغط الدم القصير الأمد تكون بإنقاص مدحول الدهن، وزيادة الماكهة والخضر والألياف³² وهناك بعض المنفعة الإضافية من إنقاص المدحول من الملح: باحتساب الطعام المملح جداً، وحذف الملح المضاف من الطعام الطازج.
- **المعالجة الاسترخائية relaxation therapy:** تعدّ محمراً ذا قيمة عند المصابين بفرط ضغط الدم الحدي.

المعالجة الدوائية DRUG THERAPY

قد ينقص ضغط الدم بواحد أو أكثر من الأفعال الموجودة بالقائمة في بداية هذا الفصل إن العدد الكبير لأصناف الأدوية

³² DASH – Sodium Collaborative Research Group 2001 Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. N Engl J Med 344: 3 – 10

أنجيوتنسين. وتكون النتيجة ارتفاع ناتج القلب وضغط الدم. يمكن الوقاية من هذه المعاوضة بإضافة مدر بولي بتوليفة مع الدواء الآخر.

2. منعكسات مستقبلات الضغط: يشر انخفاض ضغط الدم نشاط منعكس الجعلة الودية مسبباً ازدياد المقاومة المحيطية وازدياد النشاط القلبي (سرعة وقلوصية). لذا عندما تثبت صعوبة ضبط ضغط الدم العالي وعندما تستعمل عدد من الأدوية الخافضة لضغط الدم بأسلوب توليفي combination يجب أن تفعل الأدوية المختارة على ثلاث مُحددات رئيسية لضغط الدم، والتي تدعى:

- حجم الدم.
- المقاومة المحيطية.
- القلب.

إن مثل هذه التوليف سوف:

- تزيد نجاعة خفض ضغط الدم من خلال ممارسة أفعال على ثلاثة نقاط مختلفة من الجهاز القلبي الوعائي.
- تقلل من التأثيرات الاستتبابية المقابلة بمحصر التبدلات المعاوضة في حجم الدم، والتوتر الوعائي والوظيفة القلبية،
- تقلل التأثيرات الضائرة بالسماح باستخدام جرعات صغيرة من كل دواء إذ يفعل كل منها في مقر مختلف ويمتلك تأثيرات غير مرغوبة مختلفة.

يعد نقص ضغط الدم بالجرعة الأولى الآن غير شائع، ويحدث بدرجة رئيسية بالأدوية التي تعمل على الأوردة (مُحصرات المستقبل ألفا الأدرينية، مثبطات ACE) عندما يختل تفعيل منعكس الضغط baroreflex كما يحدث عند كبار السن أو عند تقلص الحجم داخل الأوعية بعد استعمال المدرات البولية.

معالجة فرط ضغط الدم

TREATING HYPERTENSION

إن التدبير البسيط هو الاستمرار بتطبيق الدلائل الإرشادية³⁰ لجمعية فرط ضغط الدم البريطانية 1999،

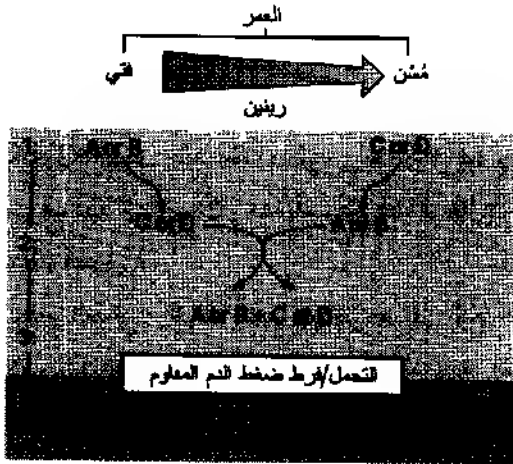
بالترسيمة المصورة في (الشكل 2.23)³³.

1. يستعمل مُحصر β أو مدر بولي ثيازيدي كخط علاجي أولي اعتماداً على عمر المريض، ما لم يكن هناك سبب يجبر على اجتناب هذه الأدوية (مثل الربو، أو النقرس على التوالي). إذا كان الدواء الأول فعالاً ولكن غير متحمل يبدل إلى دواء آخر من هذين الزوجين: مثبط ACE (أو AIIRA) بدلاً من مُحصر β ، مُحصر الكالسيوم بدلاً من مدر البول.

2. إذا لم يضبط ضغط الدم خلال 4 أسابيع بالخط الدوائي الأول يستبدل بدواء من الزوج الآخر مثل: يستبدل مدر البول الثيازيدي بمُحصراً بيتا أو العكس بالعكس.

AB/CD، قاعدة نوخي الأمثل في المعالجة
للمضادة لفرط الضغط

(AB/CD = مثبط ACE، مُحصر بيتا/محصر الكالسيوم، مدر)



الشكل 2.23: ترسيمة تصاعدية لمعالجة فرط ضغط الدم. A: مثبط ACE
B: مُحصر مستقبل β الأدرينية، C: مُحصر قناة الكالسيوم؛
D: مدر بولي.

3. إذا لم يضبط ضغط الدم، يجب إضافة عامل ثانوي، باستعمال زوج معاكس إلى الدواء الأول، مثلاً، إذا كان المريض يستعمل مثبط ACE يضاف مُحصر قوات الكالسيوم أو مدر بولي ثيازيدي (A + C أو A + D)، إذ سينبه التوسع الوعائي أو المدر البولي حملة الرينين أنجيوتنسين

³³ Dickerson J E C et al 1999 Lancet 353: 2008 – 2013

ويحول فرط ضغط الدم غير المعتمد على الرينين إلى فرط ضغط دم معتمد على الرينين. تترافق التوليفة A + B مع ازدياد اختطار السكري ويجب احتياهما عند المرضى المحترطين (السمنة، التاريخ العائلي). عادة ما تنتج التواليف B + A أو D + C تأثيراً جمعياً على ضغط الدم.

4. إذا كان ضبط ضغط الدم غير كاف بالمعالجة المزوجة، فإن D + C + A يعدّ التدبير الثلاثي المثالي.

4a. عند الحاجة إلى معالجة إضافية، يعدّ حصار - ألفا فعّالاً من هذه المرحلة بحصار المكون المضيق للأوعية لتنعكس الضغط استجابة لبعض الأدوية الأخرى.

قد يحتاج عدد صغير من المرضى الرجوع إلى الصف الدوائي الأقدم مثل المينوكسيديل Minoxidil (قد يعطى أيضاً مدر البول العرووي ومُحصّر β لحصر احتباس السوائل الوخيم وتسرع القلب) أو الميثيل دوبا Methyldopa.

5. إنّ المرضى الذين يبقى ضغط دمهم أعلى بكثير من الهدف بالمعالجة الثلاثية، ربما يكون فرط ضغط الدم لديهم حساساً للألدوستيرون ويستجيبون جيداً للسيرينونولاكتون. تكون هذه المشاركة فعالة خاصة مع الجيل الثاني من مناهضات مستقبل الأنجيوتنسين 2 (AIIRA) (فعل Irbesartan أو Candesartan).

المعالجة والوخامة Treatment and severity

يكفي دواء مفرد لمعالجة فرط ضغط الدم الخفيف. إن صعوبت الدم المستهدفة $140/85$ المقترحة من قبل جمعية فرط ضغط الدم البريطانية سوف تزيد نسبة المرضى الذين يحتاجون لدوائين أو أكثر. يجب معالجة معظم لمصابين بفرط ضغط الدم الوخيم بتدبير تدريجي (كما سبق)؛ فمة بعض الاستطبانات النادرة التي يكون فيها إنقاص ضغط الدم بسرعة كبيرة ضرورياً. ويعدّ ذلك هاماً، إذ تُقيّم نجاعة وتحمّل الأدوية إفرادياً عند كل مريض.

الرصد MONITORING

يجب رصد ضغط الدم من قبل الطبيب والممرضة الاحتصاصية (ذات أهمية خاصة عند المسنين) وأحياناً يُرصد

الضغط من قبل المرضى. يمكن رصد ضغط الدم رسداً جوالاً لمدة 24 ساعة (ABPM) مع ازدياد عدد الجهاثر devices نصف الأتوماتيكية ولكنها غالية الثمن أيضاً، ولا يمكن التوصية بها لمعظم المرضى. تتكهن مراقبة ضغط الدم لمدة 24 ساعة بنتيجة أفضل من عيادة ضغط الدم ولذا فهي مفيدة في حال الحاجة إلى المعالجة الصعبة جداً أو عند المرضى المرتفعي الاختطار. إن الرصد المسزلي يقدم بديلاً أرخص ويقدم مقياس ضغط الدم المصدوقة Validated. تعدّ المراقبة المعصمية سهلة الاستعمال ولكن لا يحول عليها للأسف عند المرضى الذين يتلقون معالجة دوائية.

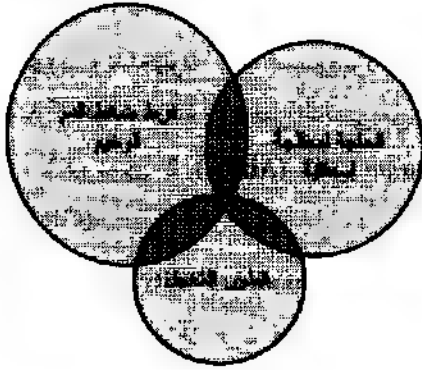
المدرات البولية والبوتاسيوم Diuretics and potassium
تستنفذ المدرات البولية المُفقدّة للبوتاسيوم (Kaliuretic) المستعملة في فرط ضغط الدم بوتاسيوم الجسم بنسبة - 15% 10. لا يتطلب الأمر اعطاء كلوريد البوتاسيوم روتينياً، ولكن سيحدث أحياناً نقص بوتاسيوم الدم (هما يزيد الشك بمتلازمة كون CONN). قد يحتاج المرضى غير المصابين بالمضاعفات إلى الرصد إذا استعملت جرعات منخفضة لديهم، أي ليس أكثر من 2.5 ميلي غرام من البندرفلواريد (بندروفلوميثايريد). يجب مراقبة المرضى السريعي التأثير مثل المسنين من أجل فقد البوتاسيوم بعد 3 أشهر، وبعد ذلك كل 6 - 12 شهراً. تفضل عموماً المدرات البولية المثبّطة للبوتاسيوم (amiloride) بتوليفة ثابتة الجرعة مع الثيازيد (CO-amilozide) أكثر من استعمال مدر بولي ثابت الجرعة ومستحضرات كلوريد البوتاسيوم (أغلب الإضافات تكون غير كافية، النموذجي 8 ميلي مول من KCL).

إن لتضبيب توازن البوتاسيوم أهمية خاصة إذا كان المريض يتناول الديجوكسين digoxin أيضاً (يؤيد نقص بوتاسيوم الدم فعل الديجوكسين). وسبب اختطار فرط بوتاسيوم الدم، عادة ما يجب احتتاب الأميلوريد amiloride عند المرضى الذين يتناولون مثبطات ACE ما لم تكن وظيفة الكلية طبيعية.

الامتثال (المطاعة) Compliance تشكل المعالجة بأدوية متعددة مشكلة هامة في مطاوعة المرضى. ولما كانت المعالجة سوف تكون دائمة فإذ من المفيد محاولة إيجاد التدبير الأفضل

يجب أن ينقص ضغط الدم، في هذه الحالات، خلال مساق علاجي Course من ساعة واحدة. عند المصابين بأم الدم المسلخة dissecting aneurysm حيثما قد يكون ضغط الدم لديهم طبيعياً تماماً قبل التسليخ، يكون هدف ضغط الدم هو 70/110 ميلي متر زئبق. وخلافاً لذلك حتى التخفيض القليل للضغط سيؤدي عادة إلى التخلص من الحالة الطارئة.

فرط ضغط الدم المتسارع Accelerated phase الذي سُمي سابقاً بفرط ضغط الدم الحبيث لأن نقص معالجته يعدّ نذيراً بالموت بعد سنة واحدة من التشخيص. يتميز باثولوجياً بنخر شبيه المعبرين fibrinoid necrosis في الشرايين الصغيرة. يعدّ فقد التنظيم الذاتي للدوران الدماغي والكلوي عاقبة هامة، إذ إن أيّ إنقاص في ضغط الدم سوف يسبب انخفاضاً نسبياً في إرواء هذه الأعضاء. ولا بدّ من عدم إنقاص ضغط الدم الانبساطي أكثر من 20 ميلي متر زئبق في اليوم الأول من المعالجة. وتجاهل هذا يعدّ اختطاراً لاحتشاء الدماغ.



الشكل 23.3: مبيان فين Venn يوضح تقاطع ثلاث حالات سريرية متراكبة محددة في النص

المعالجة Treatment تكون المعالجة، ما لم يكن هناك مانع للاستعمال، في كل دوائر مبيان فين Venn بحصار بيتا β blockade مثل الأتينولول atenolol 25 أو 50 ميلي غرام فمويًا. يجب أن يضاف موسّع للأوعية في الحالات الإسعافية وريدياً.

والأفضل نظرياً إعطاء تسريب وريدي لموسع الأوعية أي النتروبروسيد nitroprusside ولكنه بديل غير عملي. يجب عدم استعمال موسّع الأوعية في أم الدم المسلخة ما لم يعط

لكل مريض على نحو فردي. سوف تكون جرعة وحيدة يومياً مثالية ولتحصيل ذلك ستعمل مستحضرات ذات إطلاق مستمر بتوليفة ثابتة الجرعة. تتضمن الأمثلة: Tenoric (أتينولول + كلورتاليدون) Tenif (أتينولول + نيفيديين) و Zestoretic (ليزينوبريل + هيدروكلوروثيازيد).

المعالجة الإسعافية لفرط ضغط الدم

TREATMENT OF HYPERTENSION EMERGENECIES

لا بدّ من تمييز الظروف الثلاثة التي توجد منعصلة أو مشتركة - راجع مبيان فين Venn Diagram (الشكل 3.23)³⁴ الذي يؤكد على ما يلي:

- لا يعدّ فرط ضغط الدم الوخيم بحد ذاته استطباً ملحاً (أو كبيراً) لإنقاص ضغط الدم.
- أحياناً قد يتطلب ضغط الدم (BP) القيام بتخفيضه إسعافياً (عاجلاً) ولو كان فرط ضغط الدم غير وخيم، خاصة عندما يرتفع ضغط الدم بسرعة.
- نادراً ما يتطلب الطور المتسارع لفرط ضغط الدم (الحبيث) إلى الإنقاص، ويجب أن يعدّ بدلاً من ذلك استطباً لإنقاص ضغط الدم ببطء خلال بضعة أيام.

نادراً ما يكون هناك استطباب لإنقاص ضغط الدم الفوري وتتضمن هذه الحالات:

- اعتلال الدماغ بفرط ضغط الدم (تتضمن الارتعاج eclampsia).
- فشل البطين الأيسر الحاد (الناتج عن فرط ضغط الدم).
- أم الدم المسلخة.

³⁴ ج فين J. venn (1834 - 1923) فيلسوف إنكليزي تنسّى طريقة متباينة diagrammatic لإيضاح المفترحات بالدوائر الشاملة والاستثائية (القاموس الوطني للسيرة الذاتية). إن أيّ حَجّ طبي إلى كامودج حيث كان "فين" يعمل، يجب أن يذهب إلى غونفيل وكلية كيويس (سميت باسم مؤسسها، دكتور كيويس، طبيب في محكمة نودور، والرئيس الأول لكلية لندن، في القرن السادس عشر)، لأن موافد الزواج الملوثة تحصل بموافقة فين Venn، ويستطيع الزائر أن يرى صورة الطبيب الشهير كين، وبيام هارفي.

الدوراني. تعدُّ مثبطات ACE (بالنتيجة مناهضات مستقبل الأميوتسين ATI) من موانع الاستعمال المطلقة خلال الحمل، لأنها تسبب موت الجنين ولاسيما في الأثلوث الأوسط من الحمل. لا توجد بينة نهائية بأن مثبطات ACE - أو أي من الأدوية الخافضة لضغط الدم الشائعة ماسخة، والنساء اللواتي يصبحن حوامل أثناء تناول هذه الأدوية يجب أن يشعن بالأمان، ولكن يجب أن يوقفن مثبط ACE أو مناهض مستقبله ATI أيضاً.

يسبب ارتفاع ضغط الدم والبيئة الهرمونية (ما قبل الارتجاج) في مضاعفات الحمل، وقد تصل إلى نوبة الارتجاج، التي تعدُّ السبب الرئيسي للوفيات عند الأم والطفل. تقوم سلفات المغنيزيوم Magnesium sulphate بتخفيف اختطار الترقى إلى الارتجاج. بمقدار النصف (يعطى نموذجياً 4 غرامات وريدياً على مدى 5 - 10 دقائق ثم تتبع بغرام واحد كل ساعة تسرياً وريدياً لمدة 24 ساعة بعد آخر نوبة)³⁶. إذا أصيبت المرأة بنوبة واحدة (تعالج بالديازيام) ثم التدبير بالمغنيزيوم الذي يعلو على الديازيام والفينيتوين في الوقاية من نوب أخرى³⁷.

قدم تقرير عن استعمال الأسبرين بجرعة منخفضة في دراسات باكراً بأنه ينقص من مرحلة ما قبل الارتجاج عند النساء المخنطرات ولكن تحليل ميتا meta-analysis الحديث لم يدعم هذا. لذا لا يُحجّد استعمال الأسبرين روتينياً.

التأثيرات غير المرغوبة مع الأدوية الخافضة لضغط

الدم

NWANTED INTERACTIONS WITH ANTIHYPERTENSIVES DRUGS

وُصفت التأثيرات النوعية عند ذكر الأدوية الفردية. وأما ما يلي فهو أمثلة عامة حول هذه المجموعة المتنوعة من الأدوية. الكحول Alcohol يعدُّ العامل المساهم الأشيع، بل هو

³⁶ The Magpie Trial Collaborative Group 2002 Lancet 359: 1877 - 1890.

³⁷ The Eclampsia Trial Collaborative Group 1995 Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 345: 1453 - 1463.

المرضى حاصراً لبيتا إذ أن أي زيادة في السرعة ترفع الضربة النبضية pulse stroke على نحو غير مرغوب فيه. يقدم اللايتالول طريقة ملائمة لمعالجة جميع المرضى ضمن الدوائر الثلاثة (ما عدا المصابين بالربو). تستخدم المعالجة الملائمة إما حقناً أو عن طريق الفم ولا تعدُّ أكثر فعالية لذا يجب إشراكها مع مستحضر ذي فعل مديد من النيفيديين قموياً، وذلك عندما يُطلب إنقاص أكثر لضغط الدم.

يجب استعمال الجرعات المنخفضة من جميع الأدوية الخافضة لضغط الدم المستعملة حديثاً أو في حال اختلال الوظيفة الكلوية.

يجب البدء بالمعالجة الصائنة القموية لفرط ضغط الدم الوخيم في الحال إذا أمكن ذلك، نادراً ما يكون ضرورياً استعمال المعالجة حقناً لأكثر من 48 ساعة.

فرط الضغط أثناء الحمل

PREGNANCY HYPERTENSION

تحسن المعالجة الفعالة لفرط ضغط الدم المحرض بالحمل من النجاة الجنينية والفترة المحيطة بالولادة. ثم نقص في البيئة التحريية السريرية التي تجبّد دواءً على آخر بدلاً من ذلك. يمسك استعمال الدواء مدة الاستعمال الطويلة دون ضرر واضح للجنين. لذا لا يزال الميثيل دوبا Methyldopa الخيار الدوائي عند العديد من الأطباء المولدين³⁵ تعدُّ مُحصرات قنوات الكالسيوم (خاصة النيفيديين) من أدوية الخط الثاني الشائعة، يعدُّ الهيدرالارين مُحصر β - لاجتباب تسرع القلب المرعج. غالباً ما تكون مُحصرات β - (لايتالول والاتينولول) فعالة وهي أدوية الاختيار في الأثلوث الثالث من الحمل؛ ثم بينة سرديّة anecdotal evidence تشير إلى تأخر النمو باستعمال مُحصر بيتا في الأثلوث الأول والثاني من الحمل. تنقص المُدرات البولية من فرصة تطور ما قبل الارتجاج pre-eclampsia ولكن يتجنب استعمالها من أجل ما قبل الارتجاج لأن المريضات يَكُنّ مصابات مسبقاً بتقلص في الحجم

³⁵ ميثيل دوبا: Methyldopa: تظهر الدراسات المتابعة وجود اعتلال فكري عند الأطفال حتى عمر 7.5 سنوات (راجع، من أجل الأتيول، Butters L.

المدرات البولية، التي ربما تتداخل مع الوظيفة الجنسية عند الذكر التي يمر عنها بفشل الدفق أو صعوبة استمرار النوع. تؤكد التجارب الغفل ذات الشواهد placebo-controlled trials مع ذلك على أنه عَرَض شائع عند الذكور غير المعالجين (يقترَب أحياناً إلى 20 - 30%). ربما يترابط فرط ضغط الدم أيضاً مع إردِياد احتطار حلل الوظيفة الجنسية إذ يعدُّ فقد إنتاج أكسيد النتريك NO من البطانة الوعائية ملمحاً مبكراً للفيزيولوجيا المرضية لهذا المرض. إنَّ وضع اللوم على الدواء الخافض لضغط الدم غير صحيح في أغلب الحالات، ولاسيما الأدوية من الفئات الجديدة. لقد ذكرت التقارير بأن مُحصرات قنوات الكالسيوم ومثبطات ACE ومناهضات مستقبل (AT₁) انجيوتنسين II جميعها لا تختلف عن الغفل من حيث معدلات حلل الوظيفة الجنسية. أما في حال استدامة الأعراض مع هذه الأدوية فيجب البحث عن الأسباب الأخرى، ولا بدُّ من الإصغاء للمريض وطمأنته بأنه ليس من الضروري أن يلوم الدواء، يعدُّ الحلل الوظيفي الجنسي كتأثير دوائي ضائر سبباً فعّالاً لفشل المطاوعة، يمكن استعمال السيلدينافيل Sildenafil (فياغرا Viagra) بمأمونية عند المرضى الذين يأخذون أحد الأدوية الخافضة لضغط الدم الشائعة الاستعمال.

مضافة للاهتمامات حول الإبحار الجنسي عند المصابين بفرط ضغط الدم المعالجين، فقد يكون هناك قلق حول اللياقة بمد ذاتها في محاولة الاتصال. يكون الخطر الحقيقي المحتمل هو العمر Age والتزامن مع مرض الشريان التاجي.

الاتصال الجنسي والجهاز القلبي الوعائي

SEXUAL INTERCOURSE AND THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

يترافق الاتصال الجنسي مع هزة الجماع orgasm بتبدلات فزيولوجية سريعة عابرة مثل تسرع القلب يصل حتى 180 ضربة/دقيقة، أي بزيادة أكثر من 100 ضربة/دقيقة قد يحدث بدقيقة واحدة. قد يرتفع الصعط الدموي الانقباضي إلى 120 ميلي متر زئبق والانقباضي إلى 50 ميلي متر زئبق. قد تترافق مرة الجماع بضغط عابر 230 - 130 ميلي متر زئبق حتى

سبب في فرط ضغط الدم، ويجب دائماً أخذه بعين الاعتبار كسبب في الاستعانة بالمعالجة أو فشلها (قد يفيد قياس غاماغلوتاميل ناقله الأمين γ -glutamyl transpeptidase والحجم الكريوي الوسطي للكريه الحمراء).

تخليق البروستاغلاندين Prostaglandin: توهم مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) مثل الاندوميثاسين التأثير الخافض لضغط الدم مُحصرات المستقبل β الأدرينية وللمدرات البولية، ربما تثبيط تخليق البروستاغلاندينات الكلوية الموسعة للأوعية. قد يكون هذا التأثير هاماً عند استعمال المدر البولي من أجل فشل البطين الأيسر الوخيم.

التثبيط الإنزيمي Enzyme inhibition يثبط السيبروفلووكساسين ciprofloxacin والسيتميدين الاستقلاب الكبدي مُحصرات المستقبل β بيتا الأدرينية الذوابة بالشحم مثل ميتوبرولول metoprolol واللايتالول، والبروبرانولول، فتزيد من تأثيراته وقد يسبب الميثيل دوبا methyldopa مع مشط أكسيداز أحادي الأمين MAOI الإثارة والهلوس.

المناهضة الفارماكولوجية pharmacological antagonism قد تؤدي محاكيات الودي مثل الأمفيتامين amphetamine والفيتولامين phentolamine (الموجودة في مفقدات الشهية أي المقهومات وعلاجات الزكام والسعال) إلى فقدان التأثير الخافض لضغط الدم، ويؤدي في الحقيقة إلى تفاعل فرط ضغط الدم عندما يؤخذ من قبل مريض يأخذ مسبقاً مُحصر مستقبل B الأدرينية، نتيجة عدم معاكسته unopposed بتثبيط ألفا الأدرينية. التخدير الجراحي Surgical anaesthesia قد يؤدي التخدير الجراحي إلى انخفاض سريع في ضغط الدم عند المرضى الذين يتناولون خافضات ضغط الدم، ويجب عدم تبديل المعالجة الخافضة لضغط الدم بأسلوب روتيني قبل الجراحة، رغم أنه من الواضح أنها قد تسبب مضاعفات للرعاية أثناء العملية وبعدها. يجب أن يعلم تقني التخدير بذلك.

الوظيفة الجنسية والأدوية القلبية الوعائية

Sexual function and cardiovascular drugs

تتداخل جميع الأدوية مع النشاط الودي المستقل بما فيها

تقلص من عمل القلب إما على نحو مباشر أو بخفض المقاومة الوعائية المحيطة.

• يفعل إحصار بيتا على نحو رئيسي بإنقاص إنتاج القلب، ويقلل حصار قنوات الكالسيوم على نحو انتقائي على التوسيع الشرياني، وقد يستعملان في كلا الحالتين.

• تعد موسعات الأوعية الأخرى ملائمة وتفضل في فرط ضغط الدم (مضطبات ACE، مضادات مستقبل AT_1 أنجيوتنسين ومُحصرات مستقبلية ألفا الأدرينية) أو في النوبة (الفرات).

• تتطلب معالجة احتشاء عضل القلب حالات للخرثرة Thrombolysis، والأسبرين، وحصار المستقبل β الأدرينية بأسلوب حاد، يستمر الدواءان الأحران لمدة سنتين على الأقل كوقاية ثانوية من أي احتشاء عضلي قلبي آخر.

• تتضمن الخطوات الأخرى الهامة في الوقاية الثانوية مضطبات ACE والمثاقبات Statins عند المرضى الانتقائيين المصابين بشلل قلبي وفرط كوليسترول الدم على التوالي.

فرط ضغط الدم الرئوي

Pulmonary Hypertension

تحدد المعالجة حسب السبب المُستَظَن. عندما تكون الحالة ثانوية لقصور التأكسج Hypoxia المرافقة للداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD، فإن المعالجة المديدة بالأكسجين تُحسن الأعراض والإنذار؛ تكون مضادات التخثر أساسية عندما يكون السبب صمات رئوية pulmonary emboli متعددة.

فرط ضغط الدم الرئوي الأولي: قد يعطي الفيراباميل Verapamil مفعلة أعراضية، وكذلك التسريب الوريدي المستمر للبروساغلاندين. توحي البيئة بأن الإندوثيلين endothelin، وهو مضيق وعائي داخلي المنشأ قوي، قد يؤدي دوراً ممرضاً، وقد يحسن البوسنتان bosentan وهو مناهض لمستقبل الإندوثيلين تحمّل الجهد. يوصى بزراعة القلب والرئة عند المرضى الفتيان.

ورم القواتم Pheochromocytoma

عادة ما يشأ هذا الورم ذو النسيج الأليف للكروم

عند الأفراد ذوي الضغط الدموي السوي. قد تحدث شذوذات في مخطط كهربية القلب ECG عند الأصحاء من الرجال والنساء. قد تزداد سرعة التنفس إلى حوالي ضربة 60/دقيقة.

يفضل التكهن بأن مثل هذه التبدلات قد توحي بالمرض لغير السليم (مع فرط ضغط الدم، أو الذبحة الصدرية، أو ما بعد احتشاء عضل القلب). تحدث الوفيات المفاجئة خلال فترة قصيرة من الاتصال الجنسي أو بعده (رجفان بطئسي أو زف تحت العكوبية)، وعادة ما يحصل في ظروف سرية، متلاً في مخدع العشيق، أو عندما يكون هناك علاقة ما بين رجل مسن وامرأة فتية، رغم أن هذا يعكس تحيز bias الصحافة فقط. ذكرت التقارير في سلسلة واحدة، بأن مجموع الوفيات 0.6% تعزى إلى الاتصال الجنسي وحوالي نصف الوفيات يكون المرض القلبي موجوداً سابقاً.

من الواضح أنه من غير المرغوب عند المريض المسن المصاب بمرض قلبي تاجي أن يطمح ليكون بمستويات ديناميكية دموية سهلة المنال كما هو اليافع.

تمة بضعة سجلات عن الوفيات القلبية الوعائية المفاجئة بين النساء تحت هذه الظروف. إذا كان هناك اهتمام كبير حول الإجهاد القلبي الوعائي (فرط ضغط الدم، أو اضطراب النظم) خلال الاتصال الجنسي في كلا الجنسين، فقد تبرر جرعة لايتالول قبل ساعتين من للممارسة الجنسية (مع مراعاة المعالجة الأخرى المستعملة مسبقاً). لقد لوحظ أن المرضى الذين يأخذون مُحصر بيتا باستمرار للوقاية من الذبحة تناقص لديهم ذروة سرعة القلب خلال الجماع من 122 إلى 82 ضربة/دقيقة.

يجب أن يستعمل المرضى الذين يعانون من الذبحة الصدرية أيضاً ثلاثي نترات الغليسيريل أو ثنائي نترات الايزوسوربيد المعتاد للوقاية قبل الاتصال الجنسي بعشر دقائق. ويجب أن يحذروا من التأثير المميت الكامن للسيلدينافيل sildenafil (Viagra) مع النترات nitrates (راجع الفصل 26).

الملخص

• تتطلب معالجة كل من فرط ضغط الدم والذبحة الصدرية أدوية

ذلك.

تتوافر أنواع من الاختبارات الفارماكولوجية الآن. ويفضل إنجازها في وحدات متخصصة لاجتناب النتائج الخاطئة، مثل اختبار كبت الكلونيدين، وتعد اختبارات التحريض خطيرة. ينه ورم القواتم أيضاً إفراز نوب فرط ضغط الدم وإحداثها بالميتوكلوبراسيد أو بأي دواء يطلق الهستامين (الأفيونيات، الكورار، تريمتافان). يجب البحث دائماً عن بيئة كيميائية حيوية تسبق العقب الشعاعي للورم. يعد قياس الأدرينالين اللازم المضبوط قِيماً في تحديد ما إذا كان الورم في الكظر أم خارج الكظر، إذ تستطيع أورام الكظر فقط أن تخلق الأدرينالين. لأن الإنزيم الذي يعمل على أمثلة (ميثيلات methylates) النورأدرينالين إلى أدرينالين يحتاج لأن يتعرض بتركيز الكورتيزول الذي يكون أعلى من التركيز الطبيعي الدوراني. يوجد مثل هذا التركيز في غدة الكظر الطبيعية بوساطة الدوران قبل الشعيرات من قشر الكظر إلى لب الكظر. يحدث تمزيق متري عند نمو الورم، إذ قد تتوقف الأورام الكظرية الكبيرة عن إفراز الأدرينالين.

ضبط ضغط الدم Control of blood pressure قبل

الجراحة أو عندما لا يستطيع نزع الورم بحصار المستقبلات ألفا الأدرينية التي تعكس التضيق الوعائي. قد يتطلب حصار بيتا أيضاً للتحكم بتسرع القلب عند المصابين بأورام مفردة للأدرينالين. إذ يميل الأدرينالين المفرز كما شرح سابقاً إلى الانخفاض عند تضخم الأورام، عادة ما لا يكون تسرع القلب مشكلة رئيسية. قد لا ينفذ البدء بالمعالجة بأحد مُحصرات ألفا تسرع القلب إذ لم يعد هناك تفعيل مبهمي معرض لمستقبلات الصعوط مقابل تنبيه مستقبلات بيتا في القلب. يجب عدم الانفراد مطلقاً بإعطاء مُحصر مستقبلات بيتا فقط، لأن إلغاء التأثيرات

chromaffin في لب الكظر، ويفرز النورأدرينالين بصفة أساسية، ولكن يفرز أيضاً كميات متغيرة من الأدرينالين وترتبط الأعراض بذلك. قد يكون فرط ضغط الدم مستمراً أو متقطعاً. إذا كان الورم يفرز النورأدرينالين فقط، الذي يبه مستقبلات ألفا وبيتا -1، فيترافق ارتفاع ضغط الدم مع بطء قلبي انعكاسي ناتج عن تفعيل مبهمي، وهذا كافٍ للتغلب على تأثير تنبيه مستقبل بيتا -1 المؤثر في الميقاتية القلبية. يفيد التعرف على بطء القلب خلال زمن الأعراض المحرصة بالكاتيكولامين (مثل الفلق، والرعاش والتعرق) في تيقظ الطبيب وتنبيهه إلى هذا العرض النادر المحتمل؛ يقترن التفعيل العصبي الودي الفيزيولوجي مع السحب المبهمي، ويسبب تسرعاً قليباً. إذا كان الورم يفرز الأدرينالين الذي ينه مستقبلات ألفا، β_1 و β_2 الأدرينية، فإن ضغط الدم وسرعة القلب يتبدلان بموازاة ذلك. لأن تنبيه المستقبل β_2 الموسعة للأوعية في شريين المقاومة توهم من ارتفاع ضغط الدم الانبساطي، ويكون تفعيل المبهم غير كافٍ، وهذا يقابل تأثير توليفة لمستقبلتي β_1 و β_2 على الميقاتية chronotropic القلبية.

اختبارات تشخيصية Diagnostic tests تتضمن قياسات

مستقبلات الكاتيكولامين في البول المتبوعة بقياس تراكيز الكاتيكولامين في الدم، عندما تكون نتائج البول ملتبسة أو عالية. إن تدخل التقنيات التحليلية العصرية مع الأدوية والنظام الغذائي أقل ازعاجاً مما سبق. قد تبدل الأدوية الخافضة لفرط ضغط الدم تراكيز الكاتيكولامينات (بخاصة عند الذين يتعرض لديهم النشاط الودي بطريقة انعكاسية، مثل موسعات الأوعية). قد تحدث حينها نتائج إيجابية كاذبة وقد خضع المرضى في السابق لعمليات³⁸ غير ضرورية بسبب

³⁸ يجب عدم تجاهل الاختبار الإيجابي من ساحة أخرى. إذ طُلب من مخبر الكيمياء السريرية في المشفى في عام 1954 البدء بالمقاييس البيولوجية biological assay للكاتيكولامينات catecholamines في البول. اختبر رئيس المخبر بول موظفي المخبر للحصول على مجال مرجعي reference range للمقاييس. كانت جميعاً سلبية ما عدا عينة بوله التي كانت إيجابية بقوة. كاد يشعر بأنه بحالة جيدة فيما يتعلق بالنتيجة التي بينها الاختبار الناقص الروعة. أصبح مقياس التآلق fluorometric assay متاحاً بعد سنتين. اخترت أبوال urines موظفي المخبر ثانية وكانت النتائج

نفسها. وكان رئيس المخبر لا يزال يشعر على نحو جيد، وقرر أن يستشير زميله الطبيب physician colleague، بعد عدة أيام وقل الاستشارة كان يقرأ الصحيفة مهدوء في ممره عند المساء عندما أصيب باحشاء دماغي بميت fatal cerebral infarction. كشف فتح الجثة autopsy وجود ورم القواتم (Robinson R 1980 Tumours that phaeochromocytoma secrete catecholamines. Wiley, Chichester).

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration 2000. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 355: 1955–1964
- Braunstein J B et al 2000 Unstable angina pectoris. *New England Journal of Medicine* 342: 101–114
- British Cardiac Society (and other Societies) 2000 Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *British Medical Journal* 320: 705–710
- Brown M J 1995 Pheochromocytoma. In: Weatherall D, Ledingham J, Warrell D (eds) *Oxford textbook of medicine*. Oxford University Press, Oxford, pp. 2553–2557
- Burnier M, Brunner H R 2000 Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 355: 637–645
- Dickerson J E C, Brown M J 1995 Influence of age on general practitioners' definition and treatment of hypertension. *British Medical Journal* 310: 574
- Freemantle N et al 1999 β -blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *British Medical Journal* 318: 1730–1737
- Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Journal of Hypertension* 17: 151–183
- Maxwell S 1999 Emergency management of acute myocardial infarction. *British Journal of Clinical Pharmacology* 48: 284–298
- Manhapra A, Borzak S 2000 Treatment possibilities for unstable angina. *British Medical Journal* 321: 1269–1275
- Maynard S J et al 2000 Management of acute coronary syndromes. *British Medical Journal* 321: 220–223
- Messerli F H 1995 This day 50 years ago. *New England Journal of Medicine* 332: 1038–1039 (An account of the hypertension and stroke suffered by US President F D Roosevelt.)
- Norwegian Multicentre Study Group 1981 Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 304: 803 — a classic
- O'Brien E et al 2000 Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *British Medical Journal* 320: 1128–1134
- Pahor M et al 2000 Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 356: 1949–1954

الموسعة للأوعية الأدرينالية يترك التأثيرات القوية دون مقابل. قد يستعمل مُحصر بيتا عند أي مريض مشتبَه بإصابته بورم القواتم ويُراوَّغ circumvented هذا الورم بالاستعمال المُتعقّل للجرعة المنخفضة من حاصر β_1 الانتقائي (مثل 5 bisoprolol) مبلي غرام) التي لن تقي من التوسع الوعائي المحرض بالأدرينالين.

إن مُحصر ألفا المفضل في ورم القواتم ليس أحد مُحصرات α_1 الانتمائية، كما هو أساسي لمرط ضغط الدم، ولكنه مُحصر ألفا اللاعكوس أي الفينوكسي بنزامين phenoxy-benzamine، الذي لا يستطيع حصاره أن يتغلب على موجة الكاتيكولامينات. يجب أن تكون المعالجة لعدة أسابيع، قبل الجراحة إن أمكن ذلك، بحيث يسمح بنفاذ الحجم داخل الأوعية الذي يكون دائماً موجوداً على نحو احتياطي عند مرضى ورم القواتم.

أثناء النزاع الجراحي During surgical removal
الميتولامين (أو تروبروسيد الصوديوم)، يجب أن يكون خلال النزاع الجراحي في متناول اليد لضغط ارتفاع ضغط الدم عند تدبير الورم. عندما تُثبَّت الأوردة الكظرية فغالباً ما يتطلب ذلك التثبيت صيانة ضغط الدم حتى بعد حصار ألفا الكافي قبل الجراحة. إذا كانت الحاجة للتسريب موجودة، فإن الإيزوبرينالين أكثر استعمالاً من ناهض معنّاد لألفا، إذ يكون المريض غير حساس نتيجة وجود حصار مستقبلات ألفا الأدرينية.

مي تيروزين *Mietirosine* (ألفا ميثيل تيروزين) استعمل بحاج أحياناً لحصار الكاتيكولامينات في التحليل الحيث في ورم القواتم.

مي تايدوبنزيغوانيدين *Metaiodobenzylguanidine*
MIBG ومضاهة الغوايثيدين) يؤخذ بشدّة من قبل النسيج ويتركز بوزم القواتم. يسمح اليود الموسوم شعاعياً في MIBG (131 MIBG) بمعرفة توضع الأورام واكتشاف الانتقالات، وكذلك يسمح بالتشعيع العلاجي الانتقائي للانتقالات الوظيفية أو الأنسجة الأخرى ذات النسيج الأليف للكروم مثل الورم السرطاوي.

- protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 358: 1305
- Stewart P M 1999 Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 353: 1341–1347
- Vaughan O J, Delanty N 2000 Hypertensive emergencies. *Lancet* 356: 411–417
- Ylä-Herttuala S, Martin J F 2000 Cardiovascular gene therapy. *Lancet* 355: 213–222
- Parker J D, Parker J O 1998 Nitrate therapy for stable angina pectoris. *New England Journal of Medicine* 338: 520–531
- Redman C W G, Roberts J M 1995 Management of pre-eclampsia. *Lancet* 341: 1451–1454
- Robson J et al 2000 Estimating cardiovascular risk for primary prevention: outstanding questions for primary care. *British Medical Journal* 320: 702–704
- Safian R D, Textor S C 2001 Renal-artery stenosis. *New England Journal of Medicine* 334: 431–442
- Staessen J A, Wang J-G, Thijs L 2001 Cardiovascular

اضطراب النظم القلبي والفشل القلبي

Cardiac arrhythmia and cardiac failure

الملخص

تعد الفيزيولوجيا المرضية لاضطراب النظم القلبي معقدة، وتفيد الأفعال الدوائية في إيقافها أو ضبطها بالتساوي. ومع أن العديد من المصابين باضطراب النظم يستجيبون جيداً للمعالجة بالأدوية، فإن المعرفة العملية لتأثيراتها واستجاباتها توفر حدوث الكثير من اللانظمية، عدم انتظام الضربة القلبية التي تكون مزعجة وقد تكون مميتة. أصبحت الآليات التي من خلالها قد يستمر الفشل القلبي مفهومة أكثر الآن، وإن الانتقاء الحذر للأدوية ورصدها يحقق تأثيراً رئيسياً على معدل الوفيات والمرضاة في هذه الحالة.

- أدوية اضطراب النظم القلبي.
- الأدوية الرئيسية حسب الصنف.
- معالجات نوعية، وتتضمن ما يستعمل في توقف القلب.
- الأدوية المستعملة في فشل القلب.

لجميع مضادات اضطرابات النظم أن تولد أيضاً اضطرابات النظم، ويجب أن تستعمل فقط عند وجود الاستجابات الواضحة فقط. وتؤثر كذلك العوامل المضادة لاضطرابات النظم بأسلوب سببي على التقلص القلبي بدرجة مختلفة (عدا الديجوكسين والأميودارون).

إن السبب الثاني للحرص في المعالجة المضادة لاضطراب النظم هو الفجوة ما بين معرفة آليات الفعل والاستعمالات السريرية. إذ نستطيع من الجانب الفيزيولوجي، رؤية التولد التلقائي وانتشار الدفعة القلبية cardiainpulse التي تتطلب توليفة من النسيج الموصل المتخصص والتوصيل بين الخلايا العصبية. يتغلب القلب أيضاً على المشاكل باستعمال النواظم المختلفة pacemakers. ربما لا تزال الأدوية المتوفرة في مرحلة مبكرة من التطور وكذلك الأفعال المضادة لاضطراب النظم مثل النسي يمتلكها الأدينوزين Adenosine لا تزال تكتشف بالصدفة.

يتدخل الأطباء والأدوية في الأفعال الفيزيولوجية الكهربائية القلبية بطريقة خطيرة. إذ قد يُدبر الحالات الإسعافية أصغر أطباء الفريق، وعندها تكون بعض التوصيات الروتينية ضرورية. يتطلب التشخيص أو المعالجة الانتقائية المزمدة، أو اضطراب النظم الانتياحي مهارة أكبر لضمان تحصيل التوازن الصحيح ما بين الاختطار والمنفعة. ويصعب جداً إثبات سلامة الأدوية المضادة لاضطراب النظم أو إثبات أن نجاتها تفوق الخيارات العلاجية الأخرى (غير الدوائية).

أدوية اضطراب النظم القلبي

Drugs for cardiac arrhythmias

أغراض المعالجة OBJECTIVES OF TREATMENT

ثمة غرضان من المعالجة هما:

- إنقاص المراضة.
- إنقاص معدل الوفيات.

كثيراً ما تكون اضطرابات النظم لأعراضية asymptomatic ولكنها قد تكون مميتة. يقدر بأن حوالي 70000 وفاة سنوياً تُوصف كاضطراب نظم بطينية في المملكة المتحدة. يمكن

بعض الفيزيولوجيا والفيزيولوجيا المرضية

SOME PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

تم غطان واسعان من النسيج القلبي.

يشكل النمط الأول العضلة القلبية الاعتيادية (الأذينية والبطينية) المسؤولة عن اندفاع المعدل القلبي. بينما يشكل النمط الثاني النسيج الموصل المتخصص الذي يتدعى الدفعة الكهربائية ويُحدد ترتيب تقلص الخلايا العضلية. تسمى الخاصّة الهامة القادرة على تشكيل الدفوعات *impulses* التلقائية العفوية *spontaneously* وتكون ملمحاً من أجزاء معينة من النسيج الموصل مثل العقدة الجيبية الأذينية (SA) أو العقدة الأذينية البطينية (AV). تنفرغ العقدة الجيبية الأذينية تفرغاً تلقائياً ذا توتر عالي، 70 مرة في الدقيقة، ولذا فهي تضبط سرعة النقص القلبي، مما يجعل الخلايا القاصية في الجهاز القلبي تقدح *fire* بسرعة أكبر مما لو كانت تلقائية، فهي خلايا ناطمة *Pacemaker*. إذا فشلت وظيفة العقدة الجيبية الأذينية، فسيسيطر الجزء الأسرع التالي. وغالباً ما يكون هذا الجزء العقدة الأذينية البطينية (45 تفرغاً بالدقيقة) أو جملة هيس - بوركي (25 تفرغاً بالدقيقة).

إن سرعة تبدل التفرغ التلقائي أو شذوذ الآلية الذي تتولد منها الدفعة من مركز العقد أو النسيج الموصل هي أحد أسباب اضطراب النظم القلبي مثل الرجفان الأذيني أو الرجفة أو تسرع القلب.

الحركات الأيونية داخل الخلايا القلبية وخارجها

Ionic movements into and out cardiac cells

تعرض جميع خلايا الجسم تقريباً فرقاً في الفولطية الكهربائية بين داخلها وظاهرها، أي الجهد الغشائي *membrane potential*. إن بعض الخلايا، التي تتضمن الخلايا الموصلة والتقلصية *contracting* في القلب، قابلة للاستثارة؛ إذ يبذل أي منه ملائم خصائص غشاء الخلية، وتجري الأيونات *Ions* عبر الغشاء محدثة جهد الفعل *action potential*. ينتشر هذا إلى الخلايا المجاورة، فمثلاً توصّل كدفعة كهربية وعندما تصل إلى الخلية العضلية تسبب لها تقلصاً، يدعى هذا تقارن

الاستثارة والتقلص excitation-contraction coupling.

يكون داخل الخلية في حالة الراحة *resting state* (أعماط الموصلة والتقلصية) ذا كهرية سلبية بالنسبة لخارج الخلية ويتج ذلك عن استعداد الأيونات (ولاسيما الصوديوم، والبوتاسيوم، والكالسيوم) لعبور أغشيتها، أي تكون مستقطبة *polarized*. ينتج عن التبدلات الأيونية لجهد الفعل في البداية عودة توزع سريع للأيونات التي تبدل الجهد إلى الإيجابية ضمن الخلية (زوال الاستقطاب *depolarization*)؛ يسترد بعد ذلك جريان الأيونات اللاحق والبطيء ويقي بعد ذلك جهد الراحة *resting potential* (عودة الاستقطاب *repolarization*). قد تنفصل هذه الحركات الأيونية إلى الأطوار *phases* التي توصف باختصار هنا وفي (الشكل 1.25)، لكي تساعد على شرح أفعال الأدوية المضادة لاضطراب النظم¹.

تصنيف الأدوية المضادة لاضطراب النظم

CLASSIFICATION OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS

يستند هذا التصنيف جزئياً على أطوار الدورة القلبية المرسومة في (الشكل 1.24)

الطور 0: يشكل نزع الاستقطاب السريع في غشاء الخلية الذي يرتبط مع تدفق سريع لأيونات الصوديوم عبر القنوات ذات النفوذ الانتقائية لهذه الشوارد.

الطور 1: يكون ذا دور أولي قصير من عودة الاستقطاب التي تندفق فيه أيونات البوتاسيوم.

الطور 2: هو طور ينتج فيه تأخير عودة الاستقطاب بدرجة رئيسية بسبب الحركة البطيئة لأيونات الكالسيوم من خارج الخلية إلى داخل الخلية عبر القنوات التي تكون ذات نفوذ انتقائية لهذه الأيونات.

الطور 3: هو طور ثانٍ من عودة الاستقطاب السريع تحرك خلالها أيونات البوتاسيوم إلى خارج الخلية.

¹ Grace AA, Camm A J 2000 Cardiovascular Research 45: 43

أن تعيد إثارة الخلايا التي قُدمت الدفعة الأصلية، فتصبح استشارة عودة الدخول *re-entrant* راسخة وقد تسبب اضطراباً نظمياً، مثل تسرع القلب فوق البطيني الانتيابي. ربّما تحجم معظم اضطرابات النظم القلبية عن:

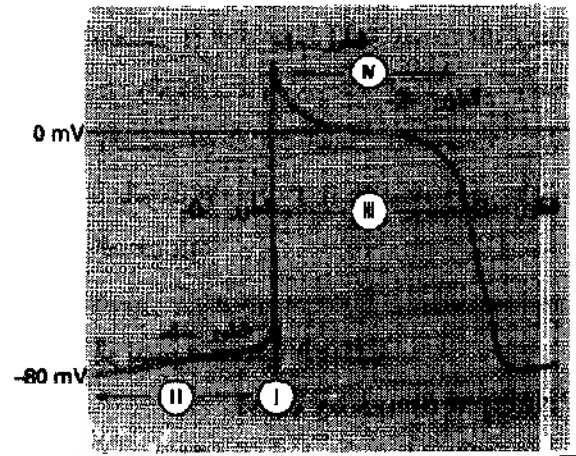
- اختلال التوصيل في جزء من الجهاز الذي يؤدي إلى تشكل دارات عودة الدخول *re-entry circuits* (>90% من تسرعات القلب) أو
- تبدل سرعة التفريغ التلقائية في النسيج الموصل. يبدو أن بعض النواظم المنتبذة *ectopic pacemakers* تعتمد على السوّق الأدريني *Adrenergic drive*.

تصنيف الأدوية CLASSIFICATION OF DRUGS

يعدّ تصنيف فوغان - ويليامز² للأدوية المضادة لاضطراب النظم التصنيف الأشيع استعمالاً. وعلاوة على ميزات هذا التصنيف فإنه يقوم بتوفير ملخص مفيد للإحالة إلى زمر دوائية خاصة أو أفعال دوائية خاصة.

الصف الأول I: حصار قناة الصوديوم sodium channel blockade. تُقيّد هذه الأدوية تدفق الصوديوم السريع خلال الطور 0 ولذا تقلل من السرعة الأعظمية لزوال الاستقطاب. والمصطلح الآخر لهذه الخاصة هو النشاط المثبت للغشاء، قد تسهم بإيقاف اضطرابات النظم بتحديد استجابة الخلايا القلبية للاستشارة. قد يتبع هذا الصنف ما تحت التصنيف التالي:

- الأدوية التي تطيل مدة جهد الفعل والحِران *refractoriness* (مساعدة لفعل الصف الثالث III). ومثاها الكينيدين *quinidine*، وديسوبيرامين *disopyramide*، وبروكايناميد *procainamide*.
- الأدوية التي تقصر مدة جهد الفعل والحِران مثل اللغوكاين *Lignocain* (ليدوكاين *Lidocain*) والميكسيليتين *Mexiletine*.
- الأدوية ذات التأثير المهمل على مدة جهد الفعل والحِران



الشكل 1.24: جهد فعل الخلية القلبية القادرة على زوال الاستقطاب العموي (التلقائي) - (العقد الجيبية الأذينية أو الأذينية البطينية أو هيس بوركنيس) تشير للأطوار 0 - 4؛ يصور الشكل الزيادة التدريجية للجهد عبر الغشاء *transmembrane potentials* (ميلي فولط) خلال الطور 4؛ لا تتعرض الخلايا غير القادرة على زوال الاستقطاب العموي لازدياد الفولطاج خلال هذا الطور (راجع النص). أشر إلى طرر فعل الأصناف الدوائية المضادة لاضطراب النظم I, II, III, IV تبعاً للعلاقة مع هذه الأطوار.

الطور 4: يبدأ بحالة من عودة الاستقطاب الكامل، أما في الخلايا ذات الانقراغ التلقائي فتدخل أيونات البوتاسيوم، وتخرج أيونات الصوديوم والكالسيوم من الخلية، ويصبح بالنتيجة أن داخل الخلية أقل سلبية تدريجياً حتى (العتبة) وصول الجهد الذي يسمح بحدوث بزوال الاستقطاب السريع (الطور 0)، وتتكرر الدورة، وتتأثر التلقائية أيضاً بالتوتر الودي الشائع. تعتمد الخلايا التي لا تفرغ تلقائياً على وصول جهد الفعل من خلية أخرى لبدء زوال الاستقطاب.

تكون الخلية في الطور الأول والثاني بحالة حرون مطلقة *absolutely refractory* وعاجزة عن الاستجابة لأي منه آخر، ولكن سوف يُزال استقطاب الخلية مرة أخرى خلال الطور الثالث، فترة الحرون النسبي *relative refractory*، إذا كان المنبه قوياً بدرجة كافية. قد يتأخر في نهاية المرض كما في نقص التروية الموضعي أو احتشاء عضلة القلب السابق ترتيب انتقال الدفعة الكهربائية (جهد الفعل) عبر الحزمة الموصلة. وقد تنتشر الدفعة التي تنتقل للأسفل إلى ليف بوركنيس الطبيعي إلى الليف الجوار الذي ينشأ في النقل والمرور للأعلى في الاتجاه العكسي. إذا كان يجب على الدفعة الراجعة بدورها

² Vaughan Williams E M 1992 Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation. *Journal of Clinical Pharmacology* 32: 469 - 977.

مثل الفليكاينيد Flecainide والبروبافينون propafenone.

إن أحد القيم في هذا التصنيف بأن الأدوية في المجموعة IB تكون غير فعالة في معالجة اضطرابات النظم فوق البطينية، بينما تمتلك كلها بعض الفعل على اضطرابات النظم البطينية. لا يفيد هذا التصنيف في شرح سبب اختلاف هذه الأصناف من الناحية التشريحية بنجاحاتها.

الصف الثاني II: حصار الكاتيوكولامين catecho-lamine blockade. ينقص البروبرانولول ومناهضات المستقبل β الأدرينية خلفية التوتر الودي القلبي، وينقص التفريغ التلقائي (الطور 4) ويحصن ضد التواظم المثبتة ectopic pacemakers المسببة أدريةاً.

الصف الثالث III: تطويل الحِوان Lengthening of refractoriness. (دون تأثير على تدفق الصوديوم في الطور 0). إن إطالة جهد الفعل القلبي وزيادة الحِوان الخلوي إلى ما بعد النقطة الحدية critical point قد يوقف دورة عودة الدخول تماماً، وبقي أو يوقف اضطراب نظم عودة الدخول (راجع أعلاه). مثل الأميودارون amiodarone والسوتالول Sotalol. تثبط هذه الأدوية I_{K1} مركب التنفيل السريع لتيار البوتاسيوم المكرر rectifier الآجل (الطور 3). يُمرر الجين HERG, gene (الجين ذو العلاقة بالأثير البشري a-go-go) وتُحدّد رئيسية من البروتين المسؤول عن I_{K1} .

يشيع استعمال هذه الأدوية الآن، وتتضمن العوامل الجديدة من هذا الصف azimilide, dofetilide.

الصف الرابع IV: حصار قناة الكالسيوم calcium channel blockade. تخمد هذه الأدوية الدخول البطيء لتيار الكالسيوم (الطور 2) وتطيل التوصيل والحِوان ولاسيما في العقدة الجيبية الأذينية والأذنية البطينية، الذي قد يشرح فعالية هذه الأدوية في إهفاء تسرع القلب فوق البطيني الانتعاشي ومثاها الفيراباميل Verapamil.

على الرغم من أن الأدوية المصادرة لاضطراب النظم قد أُدخلت في هذا التصنيف وفقاً لميزة فعلها الرئيسية، فإن لمعظمها تأثيرات أخرى أيضاً. على سبيل المثال، يمتلك

الكينيدين (الصف I) التأثيرات الرئيسية للصف III، ويمتلك البروبرانولول (الصف II) تأثيرات الصف I، ويمتلك السوتالول (الصف II) تأثيرات الصف III الرئيسية. ويمتدّد الأميودارون تأثيرات الأصناف I, II, III, IV ولكن عادة ما يصنف في الصف III.

الأدوية الرئيسية حسب الصف

Principal drugs by class

(راجع الجدول 1.24 للحصول على معطيات أكثر).

للصف AI (حصار قناة الصوديوم مع تطويل الحِوان)

ديسوبيراميد Disopyramide

كان الديسوبيراميد الدواء الأكثر شيوعاً واستعمالاً من هذا الصف ولكن قلّ استعماله الآن. يمتلك نشاطاً هاماً مضاداً للمُسكارين. كان يعتقد أن هذا الدواء فعال في اضطراب النظم البطينية ولاسيما بعد احتشاء عضل القلب، وفي اضطرابات النظم فوق البطينية، على الرغم من عدم وجود تجارب سريرية تدعم هذه الفكرة.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يستعمل الديسوبيراميد فموياً (راجع الجدول 1.24) ويمتص جيداً. يُفرغ جزئياً دون تبدل ويستقلب جزئياً. وعمره النصفى 6 ساعات.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. يعدّ النشاط المضاد للمُسكارين المشكلة الهامة وقد يسبب حفاف الغم، وتغم الرؤية، والزرق glaucoma، والتردد واحتباس البول. ويحدث الديسوبيراميد أعراضاً معدية معوية، وطفحاً وندرة محببات. تتضمن التأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي نقص ضغط الدم وفشلأً قلياً (تأثير سلبي على التقلص العضلي inotropic).

الكينيدين Quindine

يعدّ الكينيدين نمطاً بدئياً للصف I، وقلماً يستعمل الآن³.

³ زار تاجر العصب الهولندي فيكيكاح F, K في عام 1912، وكان يرغب بالتخصص من الرجفان الأذيني (كانت لديه بوب ناكسة راجعة رعم الهام ترعجه بإفراط، أسهب في أفكاره حول شؤون طلب الحياة الجديدة). عند تلقيه مآل prognosis متسم بالحد، تساءل التاجر عن سبب وجود

القلب. إن حرائكه الدوائية جعلته غير ملائم للوصف الفموي ولذا قيد تطبيقه لمعالجة اضطرابات النظم الحادة.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يستعمل اللغوكاين وردياً وأحياناً بطريق العضل، إن الجرعة الفموية غير مقبولة بسبب عمره النصفى القصير جداً (90 دقيقة) الذي لا يستطيع المحافظة على تركيز بلازمي ثابت بالإعطاء المتكرر، وكذلك بسبب خضوع الدواء للإطراح قبل المجموعى (المروء الأول) الكبدي.

التأثيرات الضائرة Adverse reactions تكون تأثيراته الضائرة غير شائعة ما لم يعطَ تسريعاً سريعاً أو في حال وجود فشل قلبي هام، وتتضمن نقص ضغط الدم، والدوخة، وتعيم الرؤية، والنعاس، والكلام المتداخل، والنمل، والتعرق، والغليظ، والاحتلاجات.

Mexiletine يشبه اللغوكاين (ليدوكاين) ولكنه فعال عن طريق الفم (عمره النصفى 10 ساعات) ويستعمل في اضطرابات النظم البطينية، خاصة التي تنتج كمضاعفة لاحتشاء عضل القلب. عادة ما يصعب تحمل هذا الدواء. وتكون تأثيراته الضائرة عامة ومرتبطة بالجرعة وتتضمن الغثبان، والقيء، والغثاق، والرعاش، والنعاس، والتخليط، والرثة، والشفع، والرنح، واضطراب النظم القلبي، ونقص ضغط الدم.

الصنف C1 (حصار قناة الصوديوم مع تأثير أصغري على الحران)

فليكاييد Flecainide

يُعطى الفليكاييد التوصيل في جميع الخلايا القلبية مما فيها السبل الشاذة المسؤولة عن متلازمة وولف - باركسون - وايت. خضع مع encainide و moricizine لتجارب السريرية لمعرفة ما إذا كان كبت الضربات المبتسرة العديدة الأعراض بالأدوية المضادة لاضطراب النظم سوف تنقص من اختطار الموت الناتج عن اضطراب النظم بعد احتشاء عضل القلب⁴.

4 Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) investigators 1989 New England Journal of Medicine 321: 406

وإضافة لنشاطه في الصنف A1 فإنه يعزز قلووية عضل القلب (تأثير إيجابي في التقلص القلبي)، وينقص نشاط العصب المبهم على القلب (تأثير مضاد للمسكارين). ثمة تطاول بجرعته العلاجية في الانقباض البطيبي الذي يكون مؤثراً بأسلوب إيجابي في التقلص.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يُعد امتصاص الكينيدين المعوي امتصاصاً سريعاً، ويستقلب 75% من الدواء ويطرح الباقي دون تبدل في البول (العمر النصفى 7 ساعات). قد تتراكم المستقبلات الفعالة عند وجود اعتلال في وظيفة الكلية.

التأثيرات الضائرة Adverse reactions. يجب أن لا يستعمل الكينيدين وحده لمعالجة الرجفان أو الرفرفة الأذينية لأن فله المضاد للمسكارين يعزز التوصيل الأذيني البطيبي وقد يُعجل سرعة القلب. تتضمن التأثيرات القلبية الأخرى اضطراب النظم التسرع البطيبي الخطير المربط بتطاول QT على مخطط كهربية القلب، مثل Torsades de pointes، الذي يعد سبباً للعشي بالكينيدين. يرفع التركيز البلازمي للديجوكسين بواسطة الكينيدين (عن طريق إزاحة ارتباطه النسيجي واختلال الإفراغ الكلوي) ويجب إنقاص جرعة الديجوكسين عندما يستعمل الدواء معاً، تسمى التأثيرات غير القلبية التسمم بالكينا Cinchonism وتتضمن الإسهال والأعراض المعدية المعوية الأخرى، والأطفاح، وقلة الصفائح والحمى.

الصنف B1 (حصار قناة الصوديوم مع تقصير الحران)

لغوكاين Lignocaine (ليدوكاين Lidocaine)

يستعمل اللغوكاين (ليدوكاين) في اضطرابات النظم البطينية بصفة رئيسية، خاصة التي تنتج عن احتشاء عضل

مختصين في القلب إذا لم يستطيعوا أن يحققوا تحصيل ما توصل إليه هو نفسه، ولموجه شكوك هينكيكاح وعد بأن يعود في اليوم التالي، بنض منتظم، حيث فعل ذلك في الزم نفسه، يظهر أنه معناها بالكينين quinine (مُصاوع صرلي للكينيدين Quinidine). ولقد أدى فحص مشتقات الكينين إلى إدخال الكينيدين في عام 1918. 1923 (Wenckebach K F 1923

Journal of American Medical Association 81:472)

الجدول 1.24: أدوية اضطراب النظم القلبي.

الدواء	الجرعات* المعتادة والفواصل	التأثير على عتط كهرية القلب ECG	التركيز البلازمي الفعال المحاد
IA Disopyramide ديسوپيراميد	فموي 300 – 800 ميلي غرام/ يوم مقسمة جرعات.	يعين QRS و QT و PR (±)	2 – 5 ميلي غرام/ لتر
IB Lignocaine (Lidocaine) لغنو كاين	وريدي: راجع الأدبيات المتخصصة. وريدي: تحميل 100 ميلي غرام كبلة على مدى بضع دقائق.	لا يوجد تبدل هام.	1.5 – 6 ميلي غرام/ لتر.
Mexiletine ميكسيليتين	وريدي: الجرعة الصائنة 1 – 4 ميلي غرام/دقيقة. العموي: الجرعة الأولية 400 ميلي غرام ثم بعد ساعتين 200 – 250 ميلي غرام على 6 – 8 ساعات.	لا يوجد تبدل هام	0.5 – 2 ميلي غرام/لتر.
IC Flecainide فليكينيد	فموي: 100 – 200 ميلي غرام كل 12 ساعة. وريدي: راجع الأدبيات المتخصصة.	يطيل PR و QRS	0.2 ميلي غرام/لتر.
Propafenone بروبافينون	فموي: راجع الأدبيات المتخصصة.	يطيل PR و QRS	يمنع توطيد مستقبلات فعالة.
II Propranolol بروبرانولول	فموي: 10 – 80 ميلي غرام كل 6 ساعات. وريدي: 1 ميلي غرام على مدى دقيقة على فترات. حسني 10 ميلي غرام أعظمياً (5 ميلي غرام في التحدي).	يطيل PR (±) لا تبدل في QRS تقص QT بطء قلبي.	لم تؤسس.
Sotalol سوتالول	80 – 160 ميلي غرام مرتين باليوم.	تطيل QRS, PR, بطء قلبي حسي.	غير مفيدة سريرياً
Esmolol إيمولول	تسريب وريدي: 50 – 200 ميكروغرام/ كيلو غرام/ دقيقة.	مثل البروبرانولول.	0.15 – 2 ميلي غرام/ لتر.
III Amiodarone أميودارون	فموي: تحميل: 200 ميلي غرام كل 8 ساعات حتى الأسبوع الأول، ثم 200 ميلي غرام كل 12 ساعة لأسبوع واحد، الجرعة الصائنة 200 ميلي غرام يومياً.	تطيل QRS, PR و QT بطء قلب حسي.	لم تؤسس.
IV Verapamil فيرباميل	فموي: 40-120 ميلي غرام كل 8 – 12 ساعة. وريدي: راجع الأدبيات المتخصصة.	يطيل PR.	غير مفيدة سريرياً.
أخرى Digoxin ديجوكسين	فموي: البلية (1 – 1.5) ميلي غرام مقسمة على جرعات على مدى 24 ساعة.	تطيل PR تخمد قطعة ST.	
Adenosine أدينوسين	الجرعة الصائنة: 62.5 – 500 ميكروغرام/ يومياً. وريدي 6 ميلي غرام يدي. إذا لم يظهر تحري بعد 1 – 2 دقيقة، يعطى 12 ميلي غرام وتكرر مرة واحدة عند الضرورة، يتبع كل بلة تدفق ملحي.	تسطح موجة T تطيل PR، إحصار قلبي عابر	1 – 2 ميكروغرام/لتر غير مفيدة سريرياً

* تعتمد الجرعات على توصيات كتبت الوصفات البريطانية. قد يتطلب المرضى المصابون بقصور قلبي أو كلوي جرعات أخفض.

اعتمد هذا الجدول من كتاب نُشر في 1996 (Medical Letter on Drugs and Therapeutics (USA)). نشكر رئيس التحرير سماحه لنا باستخدام هذا الجدول.

أُقيمت الدراسة بعد التحليل التمهيدي لحوالي 1727 مريضاً إذ أوضحت بأن الوفيات في المجموعات المعالجة بمادة flecainide أو مادة ecanide كانت حوالي 7.7% مقارنة مع 3.0% عند الشواهد. كان التفسير الأرجح لهذه النتيجة بأن تحريض اضطرابات النظم البطيئة المعتمدة ربما ينتج عن نقص التروية بالفليكايينيد أو ecanide، كتأثير مُحرض لاضطراب النظم. قُيدت على ضوء هذه الموجودات استطبابات الفليكايينيد flecainide عند المرضى الذين لا توجد بينة على إصابتهم بمرض قلبي بنيوي. إن الاستطباب الأشيع هو عندما يعد دواء الاختيار المفضل في تسرع القلب بعودة الدخول الأذيني البطيني كما في تسرع القلب العقدي الأذيني البطيني، أو في تسرع القلب المترابط مع متلازمة وولف - باركنسون وايت، أو حالات شبيهة من شذوذات السبل. ويجب البدء به للمعالجة النهائية بانفصال الذبذبة الراديوية radiofrequency ablation وقد يغيد الفليكايينيد flecainide عند المصابين بالرجفان الأذيني الانتيابي.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics ينتهي فعله بالاستقلاب الكبدي وي طرح دون تبدل في البول، وعمره النصفى 14 ساعة عند البالغين الأصحاء، ولكن يصل إلى 20 ساعة عند المصابين بمرض قلبي، وعند المسنين والمصابين بضعف وظيفة الكلية.

التأثيرات الضائرة Adverse reactions. يمنع استعمال الفليكايينيد في متلازمة العقدة الجيبية المريضة، وفي الفشل القلبي، وعند المصابين بتأرجح احتشاء عضل القلب الذين لديهم ضربات منتبذة بطينية عديمة الأعراض، أو تسرع القلب البطيني غير الثابت. تتضمن التأثيرات الضائرة الصغيرة تغييم الرؤية، والإزعاج البطني، والغثيان، والدوخة، والرُعاش، وشذوذ أحاسيس الذوق والمذل Paraesthesiae.

بروبافينون Propafenone

يملك البروبافينون بالإضافة إلى خصائصه المحددة في هذا الصنف نشاطاً حاصراً للمستقبل B الأدرينية المكافئة لجرعة منخفضة من البروبرانولول. يستعمل أحياناً لكبت اضطرابات النظم البطينية غير المستمرة عند المرضى الذين تكون وظيفة

البطين الأيسر المتبقية لديهم طبيعية.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يستقلب في الكبد، ويعد 7% من المرضى القوقازيين مُستقلبين ضعيفين للبروبافينون (يكون ركيزة لمادة CYP 2D6، راجع الفصل 7) إذ تمتلك الجرعات المكافئة تراكيز بلازمية أعلى من باقي السكان الذين يعدون مستقلبين شاملين Extensive.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتشابه التفاعلات الضائرة مع الفليكايينيد وتشيع عند ضعفي الاستقلاب. قد يحدث إصابة وإحصار للتوصيل، قد يسيء للفشل القلبي وقد يفاقم اضطراب النظم البطيني، ويجب ألا يُستعمل عند المصابين بتسرع بطيني ثابت وعند المصابين بضعف وظيفة البطين الأيسر.

الصنف II الثاني: (حِصار الكاتيكولامين)

مناهضات المستقبل B الأدرينية (راجع أيضاً الفصل 23).

β -adrenocaptor antagonists

تمتلك مُحصرات المستقبل B الأدرينية فعالية محتملة لأن لها تأثيراً مضاداً لاضطراب النظم المُحدث بالكاتيكولامينات. يظهر أن الأفعال التابعة ذات علاقة عما يلي:

- تُحسّل سرعة الإطلاق التلقائية للعقدة الجيبية الأذينية بتفعيل المستقبل B الأدرينية، ويُلفى هذا التأثير مُحصرات بيتا.
- يظهر أن بعض النواظم المتنبذة تعتمد على السوق الأدريني.
- تعطيل مُحصرات B حِران العقدة الأذينية البطينية، الذي يقي من تسرع القلب بعودة الدخول في المقر.
- تمتلك العديد من أدوية إحصار B (بروبرانولول، أوكسي برينولول، ألبرينولول، أسيتوتولول، لايتالول) خصائص شبة للغشاء (الصنف II). يطيل السروتالول حِران القلبي (الصنف III) ولكنه لا يمتلك تأثيرات الصنف I، وغالباً ما يفضل عندما يكون مُحصر بيتا مستطباً ولكن يجب أن يستعمل بحرص. يعد الإيسمولول Esmolol عاملاً انتقائياً لمادة B قصير الفعل، ويستعمل وحده في معالجة اضطراب النظم. يُقصد بقصر مدته كانتقائي لمادة B بأنه قد يستعمل عند بعض المرضى الذين لديهم موانع لاستعمال باقي الأدوية المحصورة لبيتا.

• إن مناهضات المستقبلية β الأدرينية فعالة في مجال اضطرابات النظم القلبية فوق البطينية، ولا سيما المترابطة مع الجهد، أو الانفعال أو فرط الدرقية. قد يستعمل السوتالول لكبت الضربات البطينية المتبذدة وتسرع القلب البطيني بالتزامن مع الأميودارون.

الحوائك الدوائية Pharmacokinetics. إن جميع المستحضرات الفموية لمُحصرات بيتا تكون ملائمة من أجل الاستعمال المديد. قد يعطى الأيسمولول وريدياً في الحالات الإسعافية، (راجع الجدول 1.24). أما عمر الأيسمولول Esmolol النصفى فهو 9 ساعات، مما يبرر إعطائه تسريعاً مع تبديل سريع في الجرعة، ويمكن معايرته لمعرفة الاستجابة.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتضمن التأثيرات القلبية الضائرة الناجمة عن الجرعة المفرطة الحصار القلبي أو حتى توقف القلب. قد يُؤرث الفشل القلبي عندما يكون المريض معتمداً على السوق الودي لصيانة نتاج القلب (راجع الفصل 23 لمعرفة باقي التأثيرات الضائرة).

التأثير الدوائي interactions. إن الإعطاء الوريدي المرافق لمُحصَر قناة الكالسيوم الذي يؤثر في التوصيل القلبي (ديلتيازيم، فيراباميل) يزيد من اختطار بطة القلب والإحصار الأذيني البطيني. إن توليف حصار بيتا الفموي أو الوريدي مع حصار قناة الكالسيوم (نيفيديين، فيراباميل) قد يسبب نقص ضغط الدم أو فشلاً قليلاً.

الصف III (إطالة الحران نتيجة حصار قناة البوتاسيوم)

الأميودارون Amiodarone

يعدّ الأميودارون أقوى الأدوية المضادة لاضطراب النظم، وهو متاح لمعالجة اضطرابات النظم البطينية والأذينية والوقاية منها. قد يسبب سمية خطيرة حتى بالاستعمال القصير الأمد، ويجب دائماً أن يتبع استعماله مراعاة البدائل أو تجربتها. يطيل الأميودارون دور الحران الفعال في الخلايا العضلية القلبية وفي العقدة الأذينية البطينية والسبل الشاذة. يحصر أيضاً مستقبلات β الأدرينية بأسلوب غير تنافسي.

يستعمل الأميودارون في الاضطرابات البطينية المزمنة، وفي

الرجفان الأذيني، فهو يطوي الاستجابة البطينية وربما يعيد النظم الجيبي؛ قد يستعمل لصيانة النظم الجيبي بعد تقويم نظم القلب من أجل الرجفان الأذيني أو الرفرفة الأذينية. يجب أن لا يستعمل الأميودارون لتدبير تسرعات القلب فوق البطينية بعودة الدخول المترابطة مع متلازمة وولف - باركنسون - وايت إذ يكون انفصال الدبذبة الراديوية مفضلاً radiofrequency ablation.

الحوائك الدوائية Pharmacokinetics. يكون الأميودارون فعالاً عند إعطائه فمويًا، وهو ذو حجم توزع ظاهري كبير (70 لتر/كيلو غرام) مما يشير إلى أن قسماً قليلاً منه يبقى في الدم. يُخترن في الدهن والعديد من الأنسجة الأخرى، وعمره النصفى حوالي 54 يوماً بعد المعالجات المتعددة التي تشير لإطلاق بطيء من هذه المقرّات (وتراكم بطيء للحالة الثابتة تعني بأن جرعة التحميل تُعد ضرورية، راجع الجدول 1.24). يستقلب الدواء في الكبد وي طرح عبر السبيل الصفراوي والمعيوي.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. تتضمن التأثيرات القلبية الوعائية الضائرة تباطؤ القلب، والحصار القلبي، وتغريض اضطراب النظم البطيني. تتطور التأثيرات الأخرى من الترسبات المخهرية القرونية في العين corneal التي نادراً ما تسبب هالات إبصارية visual haloes ورهاب الضوء. تتعلق هذه التأثيرات الضائرة بالجرعة dose-relating وتبرأ عند انقطاع استعماله، ولا تهدد الرؤية. يحتوي الأميودارون اليود ويعد فرط نشاط الدرقية وقصور الدرقية شائعاً كثيراً. يجب مراقبة وظيفة الدرق قبل المعالجة وعلاها. وتعدّ تفاعلات التحسس الضوئي شاملة وقد تكون وخيمة. ويجب أن يشار إليها بوضوح للمرضى عند البدء بالدواء. قد يسبب الأميودارون أيضاً تبدلاً مزرقاً للون عند تعرض باحات من الجلد للضوء (عكوسة عند انقطاع الدواء). قلماً يحدث التليف الرئوي، والالتهاب الكبدى، وأحياناً بسرعة بعد الاستعمال القصير الأمد للدواء، وقد يكون كلاهما مميتاً لذا يجب أن يكون التيقظ عالياً. وقدّمت تقارير عن حدوث التشمع.

التآثر Interaction. إن إعطائه مع الديجوكسين (بازرباخه من مقرات الارتباط النسيجية وتداخله مع الإطراح) ومع الوارفارين warfarin (يُبطئ من استقلابه) يريد من تأثير هذين الدوائين. تزيد مُحصرات بيتا ومناهضات قنوات الكالسيوم من تأثير الأميودارون المخدم لوظيفة العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية.

الصنف IV (حِصار قناة الكالسيوم)

يُكْتَنَف الكالسيوم في تقلص الخلايا القلبية، والعضلات للمساء الوعائية، وتنفاية الخلايا النازمة القلبية. وصفت أفعال مُحصرات قنوات الكالسيوم على الخلايا العضلية للمساء الرعائية في المصل 23 بالأدوية الرئيسية لمُحصرات قنوات الكالسيوم. مع أن الأصناف الثلاثة من مُحصرات قنوات الكالسيوم تمتلك تأثيرات مشابهة على العضلات للمساء الوعائية في الشجرة الشريانية، فإن تأثيراتها القلبية مختلفة. إذ يحمّد الفيسيل ألكيلامين Phenylalkylamine، والفيراباميل تقلص عضل القلب أكثر من باقي الأدوية، ويطيء كل من الفيراباميل والبنزوتيازيبين، والدليتيازيم التوصيل في العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية.

الكالسيوم والخلايا القلبية Calcium and cardiac cells

يرول استقطاب الخلايا العضلية القلبية بصورة طبيعية بالدخول السريع لأيونات ions الصوديوم، يتبعها دخول بطيء لأيونات الكالسيوم عبر قنوات الكالسيوم النمط L (L - Type) (الطور 2، الشكل 1.24)، وينتج عن ارتفاع أيونات الكالسيوم الحرة داخل الخلايا تفعيل الآلية التقلصية. تعتمد كثيراً الخلايا النازمة في العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية على الدخول البطيء لأيونات الكالسيوم (الطور 4) من أجل سعتها على التفريغ العفوي كما في تلقائيتها automatocity.

تنشط مُحصرات قنوات الكالسيوم مرور الكالسيوم عبر القنوات العشائية، وتكون النتيجة إخماد القنوصية contra-ctility في خلايا عضل القلب، وأما النتيجة في الخلايا النازمة فهو كبت نشاطها التلقائي. لذا قد تمتلك أفراد هذه المجموعة تأثيراً سلبياً على أفعال التقلص العضلي القلبي والميقائية. قد

تُفصل هذه الأفعال؛ غالباً ما يفعل التيفيديين بتراكيزه العلاجية بصمة استثنائية على القنوات الأيونية غير القلبية، ولا يمتلك نشاطاً مضاداً مقيداً سريرياً لاضطراب النظم القلبي، بينما يفيد الفيراباميل كمصاد لاضطراب النظم.

الفيراباميل Verapamil

يطيل الفيراباميل التوصيل والحِران refractoriness في العقدة الأذينية البطينية ويحمّد سرعة التفريغ من العقدة الجيبية الأذينية. أما إذا لم يكن الأديوزين متوافراً، فيكون الفيراباميل بديلاً جذاباً جداً لإنهاء تسرع القلب فوق البطيني الانتيابي ذي المركب الضيق. يجب ألا يعطى الفيراباميل وريدياً للمصابين باضطراب النظم التسرعي ذي المركب العريض إذ قد يكون مميتاً، ولكن مع العناية قد يكون مأموناً عند هؤلاء المصابين بتسرع القلب ذي المركب الضيق، تتضمن التأثيرات الضائرة الغثيان، والإمساك، والصداع، والتعب، ونقص ضغط الدم، والبطء القلبي، والحصار القلبي.

مضادات اضطرابات النظم الأخرى

OTHER ANTIARRHYTHMICS

الديجوكسين والفليكوزيدات القلبية الأخرى⁵

Digoxin and other cardiac glycosides

يستحضر الديجيتال الحام من الأوراق المجمعة لنبات

⁵ كان الدكتور ويليام ويترنج withering في عام 1755 يقوم برسلة روتينية من يته في برمفهام Birmingham (إنجلترا England)، لرى مريضاً في مستشفى ستافرد. فيما كانت أحصنة العربة تتدلى في منتصف الطريق سأل عن امرأه متوذمة ومصابة بالحرب Dropsical توقع بأنه مات، ولكن بعد بضع أسابيع سمع بشعائها، كان مهتماً بالاستفسار عن السبب. نسب الشعاء إلى عشبة الشاي herb tea التي تحتوي عشرين مكوناً، كانت موجودة مسبقاً في كتاب دراسي باتسي للدكتور ويليام، ووجد أنها غير صعبة. أدرك بأن العشبة المعانة قد تكون الديجيتال foxglove، "القمعية الأرجوانية". بدأ يستقصي خصائصها مجرباً إياها في برمنهمام العقوة، إذ حاول أن يرى المرضي كل يوم بلون أجر. لم تكن السائج حاسمة وحده اعتماده، حتى سمع يوماً بأن رئيس كلية أكسفورد قد شفى بالديجيتال بعد أن أعمن أطبؤه أنهم لن يستطيعوا فعل شيء له. وضع ذلك مظهراً جديداً للمادة، وتابع استقصاءه، وجد ويترنج بأن خلاصة الديجيتال بسبب إدراجاً بولياً عند بعض المرضي المودمين. حدد نمط المرضي الذين قد يتفنون من ذلك، قايس عشبة الديجيتال "القمعية الأرجوانية" في المستحضرات الورقية وكان قادراً على وضع جرعة مجبولة رمزياً على نحو مضبوط. تستعمل نصيحه ليوم مع قبل من التصحيح Withering W 1785 An (account of the foxglove. Robinson, London)

الأذينية، ولذا تتحول الرفرفة إلى رجفان (حيث يكون ضبط سرعة البطين أكثر سهولة في هذه الحالة). يفضل تعويم نظم القلب cardioversion الكهربائي.

• فشل القلب، تكون منفعة الرئيسية بزيادة قلوصلية عضل القلب بفعل مباشر. ما يزال الديجوكسين digoxine يستعمل أحياناً في فشل البطين الأيسر المزمن، أو فشل القلب الاحتقاني الناجم عن الإقفار ischemic، أو في فرط ضغط الدم، أو مرض القلب الصمامي كعلاج قصير الأمد. لم يعد هذا استطباً رئيسياً بعد إدخال المجموعات الدوائية الأخرى.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. عادة ما يعطى الديجوكسين فموياً، وي طرح 85% منه دون تبدل من الكلية ويستقلب الباقي في الكبد، وعمره النصفى 36 ساعة.

الجرعة Dose والتركيز العلاجي البلازمي: (راجع الجدول 1.24). لا بد من إنقاص جرعة الديجوكسين في اعتلال الكلية (انظر أعلاه)؛ عند المسنين إذ ربما يحجم ذلك عن الخطأ التصفي الكلوية مع العمر؛ في اضطراب الكهارل (نقص بوتاسيوم الدم يؤدي إلى اشتداد التأثيرات الضائرة للديجوكسين، مثلما يفعل نقص مغنيزيوم الدم) وعند المصابين بقصور الدرقية (الذين لا يتحملون الديجوكسين).

التأثيرات الضائرة Adverse effects. عادة ما تأخذ شذوذات النظم القلبي شكل اضطرابات نظم متباعدة (ضربات بطينية متباعدة، اضطراب نظم تسرعى بطينى، تسرع قلبي فوق بطينى انتيابي) وإحصار قلبي. تتضمن التأثيرات المعدية المعوية فقد الشهية (الفهم) الذي يسبق عادة القيء. وقد يحدث الإسهال أيضاً، تتضمن التأثيرات الإبصارية اضطراب رؤية الألوان، مثل الرؤية الصفراء، ولكن قد يسبب أيضاً الرؤية الحمراء أو الخضراء، ورهاب الضوء وتغميم الرؤية، وقد يحدث الشدي عند الرجل وضخامة الثدي عند النساء بالاستعمال المديد (تشابه الغليكوزيدات القلبية ببيوياً مع الإستروجين). تتضمن التأثيرات النفسية التحليط، والتعلم، والهاج، والكوابيس، والدُهان.

الديجيتال foxglove plant الأروانسي purpurea أو اللانانا Lanata. يحتوي الديجيتال عدداً من الغليكوزيدات الفعالة (ديجوكسين digoxine ولاناتوزيد Lanatosides) التي تشابه أفعالها كيميائياً، وتختلف كثيراً في سرعة بدء التأثير ومدته؛ تستعمل الغليكوزيدات الفردية النقية. يرجع الوصف التالي إلى جميع الغليكوزيدات القلبية ولكن الديجوكسين هو الرئيسي فيها.

طرز التأثير Mode of action. تؤثر الغليكوزيدات القلبية على القلب بأسلوب مباشر وغير مباشر بتأثيرات مركبة، بعضها يعاكس الآخر. يكون التأثير المباشر direct effect بتثبيط الإنزيم المرتبط بالغشاء (صوديوم - بوتاسيوم أدينوزين - ثلاثي فسفاتاز) $(Na^+, K^+, ATPase)$ الذي يعمل على إمداد الطاقة للحملة التي تضخ الصوديوم خارجاً وتنقل البوتاسيوم إلى الداخل في الخلايا القلوصية والتوصيلية. يرفع الديجوكسين مخزون الكالسيوم داخل الخلايا بإنقاص تبادل الصوديوم خارج الخلايا مع الكالسيوم داخل الخلايا، الذي ييسر facilitate التقلص العضلي. وأما التأثير غير المباشر indirect effect فهو بتعزيز نشاط المبهى vagal باليات معقدة محيطية ومركزية.

تتضمن النتائج السريرية الهامة ما يلي:

- في الخلايا التقلصية: ازدياد القلوصلية والاستشارة.
- في العقدة الجيبية الأذينية والأذينية البطينية والنسيج التوصيلي: نقص التولد والانتشار.

الاستعمالات Uses. لا يعد الديجوكسين عاملاً صرفاً كمضاد لاضطراب النظم. ولكنه يُحور modulates الاستجابة تجاه اضطراب النظم بدلاً من ذلك. تكون فائده أكبر، من هذه الناحية، بإبطائه التوصيل عبر العقدة الأذينية البطينية. تتضمن استعمالاته السريرية ما يلي:

- الرجفان الأذيني، تكون منفعة الرئيسية بتأثيره المبهى على العقدة الأذينية البطينية، فينقص التوصيل عبرها وهذا يخفف سرعة البطين.
- الرفرفة الأذينية، تكون منفعة بفعله على العصب المبهى، إذ يقصر من دور الحران refractory period في العضلة

يسبب التسمم الحاد بالديجوكسين في البداية الغثيان والقيء وحرط بوتاسيوم الدم بسبب أن تثبط مضخة Na^+ , K^+ , ATPase يمنع تراكم البوتاسيوم داخل الخلايا. قد تغيب التبدلات في مخطط القلب الكهربائي (راجع الجدول 1.24) للاستعمال المطول للديجوكسين. وقد يتفاقم اضطراب النظم الجيبي، والبطء القلبي والنظم المتذبذب مع إحصار قلبي أو بدونه.

معالجة فرط الجرعة Treatment of overdose. إن فرط جرعة الديجوكسين غير شائع. يستعمل من أجل التسمم الوخيم بالديجوكسين تسريب شذفة الرابطة النوعية للديجوكسين (Fab: الشذفة الرابطة للمستضد) (Digibind) وهو ضد الديجوكسين، يستعمل (neutralizes) ديغوكسين في البلازما وهو معالجة فعالة. بسبب افتقاره شذفة Fc فإن هذه الشذفة تكون غير مستمعة nonimmunogenic وتكون صغيرة بما يكفي لتطرح بشكل معقد ضد الديجوكسين في البول. قد يتداخل فيما بعد مع المقايضة المناعية الشعاعية للديجوكسين في البلازما. قد يكون حقن المينتوب في الوريد فعالاً في اضطراب النظم البطيني، ويعطى الأتروين في بطء القلب. قد يحتاج لإنظام الكهربي electrical pacing، ولكن قد تسبب صدمة التيار المباشر رجفاناً بطينياً.

التأثير Interaction. قد يؤدي نفاذ بوتاسيوم الجسم نتيجة المعالجة بالمدرات البولية أو الستيريود الكظري إلى اضطراب النظم القلبي (الذي ربما يكون مؤرثاً تأثيره على Na^+ , K^+ ATPase، كما سبق). يرفع الفيراباميل، والتيفيديين، والكينيدين، والأميودارون تراكيز الحالة البلازمية الثابتة للديجوكسين (كما سبق)، ويجب خفض الديجوكسين عندما تعطى تلك الأدوية. تزداد إمكانية إحصار العقدة الأذينية البطينية بالديجوكسين لدى مشاركته مع الفيراباميل ومُحصرات مستقبلية B الأدرينية.

الأدينوزين Adenosine

هو نوكلئوتيد بوريني purin داخلي المنشأ، يعطى الترصيل الأذيني البطيني ويرسح الشرايين الفاجية والمحيطية. يستقلب بسرعة في الدوران بواسطة نازعة أمين

الأدينوزين adenosine deaminase ويدخل الخلايا أيضاً، حيث يقيم في البلازما لمدة قصيرة (عمره النصفى عدة ثوانٍ)، ويجب إعطاؤه بسرعة كبعدة حقن وريدي، يفيد الأدينوزين في تمييز تسرعات القلب ذات المركب QRS العريض على (مخطط كهربية القلب)، إذ يميز مثلاً فيما لو كانت بطينية أو فوق بطينية مع توصيل زائف aberrant conduction، فإذا كانت الأخيرة هي الحالة فإن إحصار الأذيني البطيني في الأدينوزين يسمح لموجات P أن تشاهد وأن يُوضع التشخيص، ولذا فإن للأدينوزين تأثير تدليك الساتسي نفسه Carotid massage (انظر أدناه). تشير البيئة أيضاً بأن الأدينوزين فعال في إهفاء تسرعات القلب (بعودة الدخول) فوق البطينية الإنتايية، التي تتضمن نوابت متلازمة وولف - باركنسون - وايت. عند المرضى. إن الجرعة الأولية عند المرضى 3 ميلي غرام على مدى ثابيتين مع مراقبة مستمرة لمخطط كهربية القلب، مع زيادة مضاعفة كل 1 - 2 دقيقة. أما وسطي الجرعة الإجمالي فهو حوالي 125 مكروغرام/ كيلو غرام بعد الأدينوزين بديلاً عن الفيراباميل في تسرع القلب فوق البطيني وربما يكون أسلم (لأن الأدينوزين قصير الفعل وليس له تأثير سلبي في القلص) من الفيراباميل الذي يكون خطيراً إذا استعمل بأسلوب خاطئ في تسرع القلب البطيني. لا تعد التأثيرات الضائرة الناتجة من الأدينوزين خطيرة بسبب قصر فعلها، ولكنها قد تسبب الزلة dyspnoea الشديدة، والبيع الوجهي، والألم الصدري، واضطراب النظم العابر مثل بطء القلب. يجب أن لا يعطى الأدينوزين للمصابين بالربو، أو عند المصابين بالدرجة النهائية أو الثالثة من الإحصار الأذيني البطيني، أو متلازمة العقدة الجيبية المريضة (ما لم يكن للناظمة مكاناً Pacemaker).

التأثيرات القلبية للجهاز العصبي المستقل

Cardiac effects autonomic nervous system

تمارس بعض الأدوية المستعملة في اضطرابات النظم أفعالها من خلال الجهاز العصبي المستقل. محاكاة أو مهادنة التأثيرات العصبية الودية أو اللاودية التي تعصب القلب. إن التواقل العصبية في هذين الفرعين من الجهاز المستقل، أي

النورأدرينالين والأسيتيل كولين، تُناهضُ وظيفياً بامتلاكها أفعالاً مُعاكسة opposing لإنتاج أحادي فُسفات الأدينوزين الحلقي AMP، ضمن الخلية العضلية القلبية. تقترون مستقبلاتهما مع زوج من البروتينات المثلوثة الرابطة لثلاثي فُسفات الغوانوزين Gi, Gs, Trimeic GTP-binding proteins. التي تنبه وتنشط مُحلقة الأدينيليل على التوالي.

القسم الودي The sympathetic division: (المكوّن الأدريني للجهاز العصبي المستقل)، يمتلك التأثيرات القلبية التالية عندما يتنبه:

- تسرع القلب الناجم عن ازدياد سرعة تفريغ العقدة الجيبية الأذينية.
- ازدياد التلقائية في العقدة الأذينية البطينية وجملة بوركنسي - هيس.
- ازدياد التوصيل في جملة بوركنسي - هيس.
- ازدياد قوة التقلص.
- تقصير فترة الحِران.

إيزوبرينالين (أيزوبروترينول)

Isoprenaline (Isoproterenol)

هو ناهض للمستقبل β بيتا الأدرينية يمكن أن يُحمل القلب عند وجود ببطء قلبي كبير ناجم عن الإحصار القلبي، ما قبل غرز غرسه الناظم، الذي قلماً يحتاج إليه الآن. تكون تأثيراته الضائرة هي تلك المتوقعة من ناهضات المستقبل بيتا الأدرينية وتتضمن الرُعاش، والبيغ، والبرق، والخفقان، والصداع، والإسهال.

العصب المُبْهَم The vagus nerve (الكوليني المفعول،

اللاودي)، يمتلك عندما يتنبه التأثيرات القلبية التالية:

- ببطء قلب ناجم عن إخماد العقدة الأذينية.
- ببطء التوصيل وازدياد الحِران في العقدة الأذينية البطينية.
- قصر فترة حِران الخلايا العضلية الأذينية.
- نقص استثارة عضل القلب.

تستعمل هذه التأثيرات في معالجة اضطرابات النظم.

ثمّة تناقص أيضاً في قوة تقلص الخلايا العضلية الأذينية والبطينية.

قد يتنبه العصب المبهم انعكاسياً بالعديد من المناورات manoeuvres الفيزيائية. قد يُبطئ تنبيه المبهم أو يُهيئ اضطراب النظم فوق البطيني ويجب أن يجري بمراقبة مخطط كهربية القلب إذا كان ممكناً.

يفعلُ تدليك الجيب السباتي مستقبلات الشد: يطبق الضغط الخارجي بلطف على جانب واحد خلال زمن معين ولكن لا يطبق على كلا الجانبين بالوقت نفسه. يكون بعض الأفراد ذوي حساسية شديدة لهذا الإجراء وقد يتطور لديهم ببطء قلبي ونقص وخيم في ضغط الدم.

تتضمن الطرق الأخرى مناورَة فالسالفا Valsalva (شهيق عميق يتبعه بزفير مقابل المزمار المغلق، حيث ينبه كلاهما مستقبلات الشد في الرئتين وينقص العائد الوريدي إلى القلب). وإجراء مولر Muller (زفير عميق يتبعه شهيق مقابل المزمار المغلق)، يشجع المرضى على إنتاج الغثيان والتھوع بوضع أصابعهم في حلقهم.

تُخَصَّرُ تأثيرات نشاط العصب المبهم بالأتروپين Atropine (فعل مضاد للمُسكارين)، وهو الفعل الذي يستعمل لتعجيل القلب خلال نوب ببطء القلب الجيبية التي قد تحدث بعد احتشاء عضل القلب. تكون الجرعة حوالي 0.6 ميلي غرام وريدياً ويكرر عند الضرورة لجرعة عظمى 3 ميلي غرام باليوم. تتضمن التأثيرات الضائرة ما ينجم عن الإحصار المُسكاريني أي جفاف الفم، وتغيم الرؤية، والاحتباس البولي، والتخليط والمُنوَسَة.

التأثيرات الدوائية المُحرّضة لاضطرابات النظم

PROARRHYTHMIC DRUG EFFECTS

قد تسبب جميع الأدوية المضادة لاضطراب النظم نفسها اضطراب النظم القلبي أيضاً، لذا يجب استعمالها بحرص وبأسلوب مثالي بعد إتباع النصيحة من الاختصاصي فحسب. وكثيراً ما تشاهد مثل هذه التأثيرات المُحرّضة لاضطرابات النظم بالأدوية التي تطيل فترة QT أو مركب QRS على مخطط كهربية القلب، يفاقم نقص بوتاسيوم الدم من الخطر. قد يسبب الكينيدين اضطراب نظم تسرع عند حوالي 6% من المرضى. قد يقوم التأثير المُحرّض لاضطراب النظم

flecainide بمضاعفة الوفيات الذي ظهر بتجربة كبت اضطراب النظم القلبي (CAST) (راجع ما سبق).
يخرض الديجوكسين أنواعاً من ببطء القلب واضطرابات النظم القلبية.

الاختيار بين الأدوية والتخليج الكهربى

CHOICE BETWEEN DRUGS AND ELECTROCONVERSION

غالباً ما تكون الصدمة الكهربائية ذات التيار المباشر (DC) المطبقة بالدرجة القصوى الطريقة الأفضل لتحويل اضطراب النظم القلبي إلى نظم جيبي. تبدأ العديد من اضطرابات النظم الأذينية أو البطينية نتيجة لعوامل عملية عابرة ولكن عندما تبدأ هذه الاضطرابات فإن آليات الشدوذ تكون مستقلة ذاتياً. عندما تعطى صدمة كهربية ناجحة، ويُزال استقطاب القلب، سوف تتمد البؤرة المنتبذة والعقدة الجيبية الأذينية، وأما الجزء من القلب ذي التلقائية العالية فيستأنف عمله كنظام سائد.

يمتاز التخليج الكهربى بأنه فوري، ولا يشبه الأدوية، التي تحتاج أياً ما أو أكثر حتى تفعل، وكذلك فإن الجرعات الفعالة والتأثيرات الضائرة للأدوية لا يمكن التكهّن بها كثيراً وقد تكون خطيرة⁶.

استعمالات التخليج الكهربى

conversion. تسرع القلب فوق البطينى والبطينى، والرحفان البطينى، والرحفان والررفة الأذينية، قد تفيد

⁶ يمكن أن يفسر ليما Lyman معالجة الصدمة بالرعب (الذي يبه الميهم كما هو مصروف سابقاً) أو بالمر الكهربائي. وصف الدكتور جيمس لي فانو، وهو دكتور من بنفاست Belfast، بخريره بأن مزراعاً غطى كل الاحتماليين. كان يماسي من بوب الخفقان والدوخة لمدة 30 عاماً. عندما حصص عليهما، أولاً، قفز من الرميل وضرب قدمه بشدة على الأرض في الموط. ولكن ذلك أصبح أقل فعالية مع الزمن. ولذا كان شفاؤه الثاني ينسزع ملاسه، وتسلق السلم ثم القفز من مرتفع عالٍ في حزان الماء البارد في مررته. ثم اكتشف لاحقاً بأن العلاج المفصل كان مسك قبضة السياج ذات 6 فولت كهربائياً - على الرغم من أنه لو كان يلبس حزمة الريليفتون (المطاطية) لكان عليه أن يمرض الصدمة، بالإضافة لمسك السياج به واحده، فقد دفع عنقياً بإصبع اليد الأخرى على الأرض.

الأدوية للوقاية من الكس، مثل السوتالول والأمبودارون.

معالجات نوعية SPECIFIC TREATMENTS⁷

بطء القلب الجيبي Sinus bradycardia

يتطلب بطء القلب الجيبي المعالجة إذا كان أعراضياً مثل وجود نقص ضغط الدم أو نظم الإفلات، قد يسمح بطء القلب الكبير لبؤرة بطينية أن تأخذ محلها أو تؤدي إلى تسرع قلبي بطيني. يجب رفع قدم السرير ليساعد على العود الوريدي ويجب إعطاء الأتروين وريدياً. يعد بطء القلب الأعراضى المزمن استجابةً لغرض ناظم pacemaker دائم.

الضربات الأذينية المنتبذة Atrial ectopic beats

قد يكفي إنقاص استعمال الشاي، والقهوة، والمشروبات التي تحتوي الميثيل زانثين methylxanthine من أجل الضربات المنتبذة غير الناجمة عن مرض عضوي قلبي. وعند اللزوم فقد تكون جرعة صغيرة من مُحصر مستقبلات β الأدرينية فعالة.

تسرع القلب فوق البطينى الانقباضى (عودة الدخول

الأذينية البطينية أو الأذينية)

Paroxysmal supraventricular (AV re-entrant or atrial) tachycardia

إذا كان التنبيه المبهمي (بتدليك السباتي أو بيلع الكريمة المتجمدة Ice-cream) غير ناجح في الرب الحادة، فإن الأدينوزين يمتلك ميزة مزدوجة إذ إنه فعال في معظم تسرعات القلب، بينما لا يمتلك تأثيراً على تسرع القلب البطينى. لذا فإن الاستجابة للمعالجة بالأدينوزين ذات قيمة تشخيصية. إن إعطاء الغواياميل هو البديل من أجل التدبير العلاجي الحاد لتسرع القلب ذي المركب الضيق narrow complex tachycardia. أما إذا كان المريض مصاباً بصدمة دورانية نتيجة تسرع القلب أو إذا فشلت المعالجة الدوائية، فيجب تطبيق صدمة تحويل مباشرة، لتأثيرها الفوري. يعد الفليكايينيد flecainide والسوتالول Sotalol دوائى الاختيار للوقاية من النوب.

⁷ راجع أيضاً الدلائل الإرشادية لمجلس الإنعاش في المملكة المتحدة (شكل 2.24).

الرجفان الأذيني (Atrial Fibrillation (AF)

تتضمن الخيارات العلاجية.

- المعالجة مقابل عدم المعالجة.
- التحويل conversion مقابل ضبط السرعة.
- التحويل المباشر مقابل التحويل المتأخر.
- الأدوية مقابل التحويل المباشر.

تتضمن المعلومات المطلوبة ما يلي:

- السرعة البطيئة (طبيعية، أو عالية).
- حالة الديناميكا الدموية (طبيعية أو متقوصة).
- حجم الأذين (طبيعي أو متضخم).

يوجد الرجفان الأذيني عند العديد من المرضى على نحو عارض على خلفية وجود مرض قلبي وعائي، مع أذية كبيرة عندما توجد أعراض ذات تاريخ طويل، فلابد من المداواة لضبط السرعة *rate-controlling medication* مثل مُحصر بيتا، أو الديجوكسين أو مناهض الكالسيم. أما إذا تبين أن الحالة ذات تاريخ قصير (أسابيع)، والأذينة ليست مضطربة، أو كان هناك بدء حديث لفشل قلبي أو صدمة قلبية، فيجب محاولة تقويم نظم القلب *Cardioversion*. يفضل التحويل الكهربائي (تيار مباشر DC). عندما تكون المعالجة مُلحة، وربما تنجح عند المريض المتمسك بنظم جيسي. غالباً ما يتطلب تحصيل التحويل الفارماكولوجي بالأميودارون من ساعات إلى أيام، ويفيد هذا الدواء أيضاً عند المرضى ليعودوا بسرعة إلى الرجفان الأذيني بعد التحويل بالتيار المباشر.

عندما يكون التحويل غير عاجل، فيجب أن يؤخر لمدة شهر لكي يسمح بتأسيس معالجة مضاد للتخثر بالوارفارين *warfarin*، ويجب أن تستمر هذه المعالجة إلى 4 أسابيع بعد ذلك. إذا أصيب المرضى بالرجفان الأذيني مرة أخرى بعد تحويلات مسبقة، فإن الأميودارون هو دواء الاحتيار على نحو يسبق محاولات تقويم النظم القلبي. يستعمل الأميودارون أيضاً لكبت بوب تسرع القلب فوق البطيني والرجفان البطيني.

معالجات إضافية في الرجفان الأذيني المزمع *Additional treatments in chronic atrial fibrillation*. غالباً ما

تكون المعالجة المديدة بالوارفارين إلزامية لإنقاذ المضاعفات الصمّية. ربما تكون بجماعة الأسيرين كعامل مضاد للصفمة أقل في هذه المجموعة. ولكن تبين أنه ذو قيمة عند المرضى الذين لا يلائمهم الوارفارين.

الررفة الأذينية Atrial flutter

ثمّة شك بأن يكون منشأ الررفة الأذينية أو عقابيلها ناجمة عن الرجفان الأذيني. تكون السرعة البطيئة عادة أسرع (نموذجياً، نصف سرعة الأذينة 300، ونجلي حصار 1:2)، التي تكون سريعة جداً ولا تترك دون معالجة. ربما يمتلك المرض هذا النظم المشابه لمدة طويلة، ثمّة إمكانية قليلة لتراكم الخطرة الأذينية. قد يعدّ التحويل دون مضاد التخثر مأموناً أحياناً ولكن عادة ما يكون مضاد التخثر مطلوباً. يجب أن لا يترك المصابون بالررفة الأذينية المزمنة، وعادة ما يعيد التحويل بالتيار المباشر النظم إلى النظم الجيبي أو ينتج عنه رجفان أذيني، ويعالج الأخير كما سبق. عندما يفشل تحويل المرضى أو عند عودة الررفة الأذينية فيجب إحالتهم لتطبيق الانفصال بالذبذبة الراديوية *radio-frequency ablation* التي تكون ذات فعالية عالية وقد تنزع سبب الررفة الأذينية عند أكثر من 80% من الحالات.

تسرع القلب الأذيني مع الإحصار الأذيني البطيئ المتغير

Atrial tachycardia with variable AV block

تكون سرعة الأذينة حوالي 120 - 150/دقيقة، ويشيع وجود الإحصار الأذيني البطيئ. إذا كان المريض يتناول الديجوكسين، فيجب أن يشك به كسبب لاضطراب النظم ويوقف إذا كان المريض لا يستعمل الديجوكسين، فرمما يستعمل لضبط السرعة البطيئة. يجب إحالة هؤلاء المرضى إلى الانفصال بالذبذبة الراديوية *radio-frequency ablation*.

إحصار القلب Heart block

إن استعمال الواسم *pacemakers* الدائم هو خارج نطاق هذا الكتاب. قد يتحسن التوصيل الأذيني البطيئ بالأترويين على نحو إسعافي (إحصار مبهمي مضاد للسكارين (0.6 ميلي غرام وريدياً) أو الأيزوبرينالين (ناهض مستقبل ب الأدرينية) (0.5 - 10 ميكروغرام/دقيقة، وريدياً). قد يحتاج

لأسلاك الإنظام pacing الموقنة قبل إحالة المريض إلى غرس الناطمة pacemaker.

متلازمة (وولف - باركنسون - وايت) ما قبل الاستثارة
Pre-excitation (Wolff-Parkinson-White) syndrome
تحدث هذه المتلازمة عند الأفراد الأصحاء الذين لديهم شذوذاً (إضافية) في السبل الأديبية البطينية، وغالباً ما يعانون من نوب تسرع قلبي بعودة الدخول الأذيني البطيني الاتياري أو الرجفان الأذيني. غالباً ما تستعمل أدوية تكبت الضربات المتنبذة البدئية وتوحر التوصيل عبر السبل الإضافي للوقاية من النوب مثل sotalol أو flecainide أو amiodarone. قد يزيد الديجوكسين والفيرياباميل التوصيل عبر السبل الشاذة وينبغي عدم استعمالهما. قد يحتاج للتحويل الكهربائي لإعادة التَّظْم الجيبي عندما تكون السرعة البطينية شديدة جداً. غالباً ما يساعد الانفصال بالذبذبة الراديوية على الشفاء.

الضربات البطينية المبكرة

Ventricular premature beats

تشيع هذه الضربات بعد احتشاء عضل القلب، وتكمن أهميتها الخاصة بأن موجة R- (على مخطط كهربية القلب) كضربة متنبذة، تتطور خلال الضربة الطبيعية أو خلال الأطوار الذروية من موجة T للضربة الطبيعية، التي قد تُورث التسرع القلبي البطيني أو الرجفان (ظاهرة R - على T). يصل حوالي 80% من المصابين باحتشاء عضل القلب إلى الرجفان البطيني الذي يكون مسبقاً بشكل ضربات بطينية مبكرة. إنَّ اللغفوكاير (ليدوكاين) فعّال في كبت الضربات البطينية المتنبذة ولكن غالباً ما لا يستعمل عند وجود زيادة في الاختطار الإجمالي.

تسرع القلب البطيني Ventricular tachycardia

يتطلب تسرع القلب البطيني معالجة إسعافية إذ غالباً ما يؤدي إلى رجفان بطيني وتوقف الدوران. قد توقف قبضة الإهتام القوية على منتصف القص أو البرك precordium تسرع القلب أحياناً. أما إذا حصل تدهور سريع في الديناميكيا الدموية، فيكون التحويل الكهربائي هو الخيار

العلاجي، قد يُبدأ بالمعالجة باللغفوكاير (ليدوكاين) وريدياً، أو يعطى الأميودارون وريدياً إذا فشل ذلك وإذا كانت حالة المريض القلبية الوعائية جيدة. يفضل الأميودارون أو السوتالول لمعالجة تسرع القلب البطيني الناكس. ولا توجد دواعي لاستعمال الميكسليتئين Mexiletine، أو الديسوبيراميد، أو الهروكايناميد، أو الكينيدين أو البروبافينون. يجب إحالة هؤلاء المرضى إلى إزالة الرجفان بزرع مقوم نظم القلب implanable cardioverter defibrillator (ICD).

الرجفان البطيني وتوقف القلب

Ventricular fibrillation and cardiac arrest

عادة ما يحجم الرجفان البطيني عن احتشاء عضل القلب أو عن نقص التروية أو عن المرض القلبي العضوي الخطير وهو السبب الرئيسي لتوقف القلب. أصدرت الدلائل الإرشادية للتدبير العلاجي من قبل مجلس الإنعاش في المملكة المتحدة UK كما يظهر في (الشكلين 2.24 و 3.24). يجب إحالة المرضى الذين يعانون من خطر الموت القلبي المفاجئ (SCD) للقيام بزرع مقوم نظم القلب لإزالة الرجفان (ICD).

متلازمة QT الطويلة Long QT syndromes

تنجم هذه المتلازمة عن خلل وظيفي في القنرات الأيونية، الذي يؤدي إلى اختلال عودة الاستقطاب (الذي يعبر عنه بتعاول فترة QT) وتتميز بتسرع قلب بطيني وفن القاط torsade de pointes⁸. تتراوح الأعراض من نوب العشي إلى توقف القلب. يكون عدد ضحج من الأدوية المختلفة مسؤولاً عن الشكل المكتسب لهذه الحالة (تتضمن أدوية اضطراب النظم، ومضادات المكروبات، ومناهضات مستقبل H₁ - هيستامينية، مناهضات مستقبل السيروتونين) وأما العوامل المؤهبة فهي الجنس، والبطء الحديث في سرعة القلب، ونقص بوتاسيوم الدم⁹. تنجم الأشكال الخلقية من متلازمة QT الطويلة من طفرات في الجينات المُشفرة لقنوات الأيونية lon channels، يظهر بعضها بعد التعرض للأدوية.

⁸ فرسي: torsade - فنل twist + نقطة point، تشير جملة "فنل القاط" إلى متتالية مميزة للأعلى يتبعها إلى الأسفل QRS.

⁹ Viskin S 1999 Lancet 354: 1625 - 1633

- قد تكون الأدوية المضادة لاضطراب النظم خطيرة، ويجب عدم استعمالها إلا عند وجود الأعراض أو عندما يكون المريض مصاباً بديناميكية دموية متقوصة.
- يعدّ الأدبنوزين الخيار العلاجي لتشخيص اضطراب النظم فوق البطيني واعتكاسه. أما الفيراباميل فهو البديل في التدبير العلاجي لتسرع القلب ذي المركب الضيق.
- إنّ الأميودارون فعّال جداً لعكس الرجفان الأذيني والوقاية من تسرع القلب البطيني ولكنه يمتلك بعض التأثيرات الضائرة.
- يستبقي الديجوكسين دوراً فريداً كمضاد اضطراب نظم قلبي ذي تأثير إيجابي على التنقل، ويفيد كثيراً في بقاء التوصيل الأذيني البطيني الحاصل في الرجفان الأذيني.

فشل القلب ومعالجته

Cardiac failure and its treatment

بعض الفيزيولوجيا والفيزيولوجيا المرضية

SOME PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

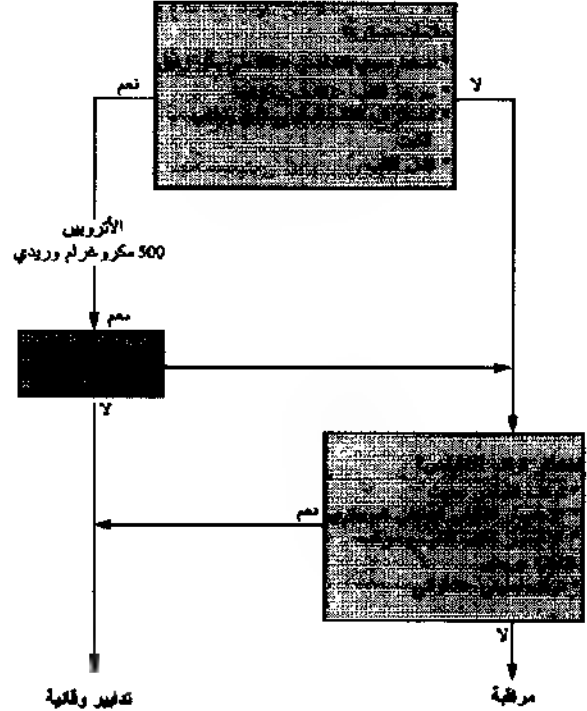
يعتمد نتاج القلب (CO) على سرعة التوصيل القلبي (HR) وحجم الدم المقتوف مع كل ضربة beat، حجم السكتة stroke (SV)؛ الذي يعبر عنه بالمعادلة التالية:

$$CO = HR \times SV$$

تتضمن العوامل الثلاثة التي تنظم حجم السكتة Stroke volume طبيعة التحميل، والحمولة التلوية والقلوصية.

- طبيعة التحميل preload هي التحميل القلبي المُحدث بحجم الدم المقتوف من الأذين الأيسر إلى البطين الأيسر (في نهاية الانبساط البطيني) الذي يجب أن يقذف مع كل تقلص. يمكن أن يُرى ذلك أيضاً كمقدار الشد الذي يخضع إليه البطين الأيسر. وكما ترتفع طبيعة التحميل، كذلك يحصل في درجة من الشد ويزداد طول الألياف العضلية القلبية. ولذا تكون طبيعة التحميل هي حجم التحميل وقد تكون مفرطة عندما يكون هناك قصور صمامي مثلاً.

نظم القلب Bradycardia
(يتضمن المعدلات المنخفضة غير الملائمة للعلاقة لديناميكية الدموية)
إذا كان ملائماً، إحد الأكسجين وويلد طريقاً وريدياً متتالماً



- أدوية 500 ميكروغرام وريدياً
- تكرر حتى 3 ميلي غرام أعطوا
- تقلص بطريق الجلد (ظاهري) لم
- فينوفين، (أدرينالين) وريدي
- 2-10 ميكروغرام/دقيقة

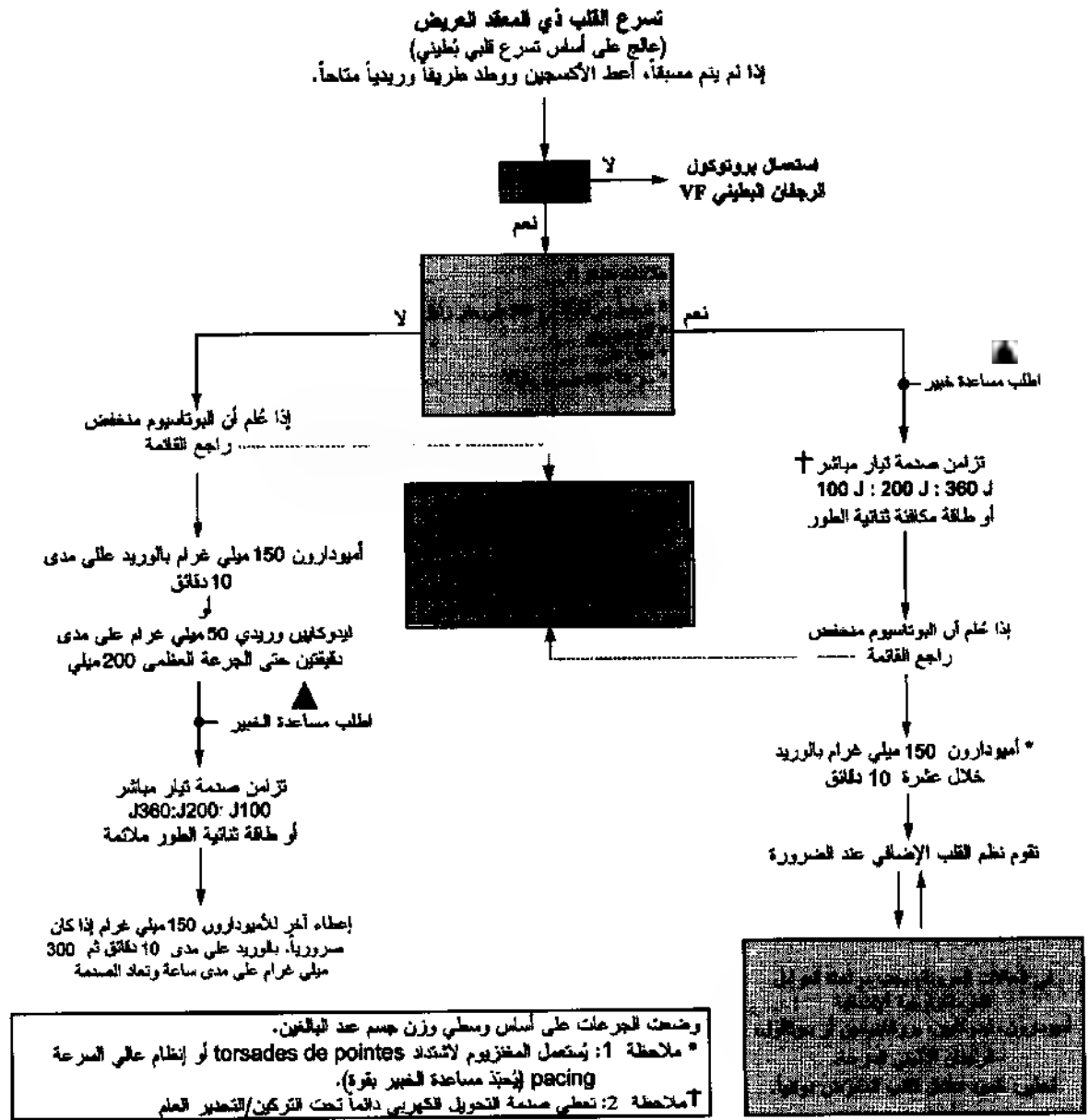
الطلب مساعدة فوري
توسيع الإنظام بطريق الوريد

A

الشكل 2.24: بروتوكول معالجة اللانظمية القلبية في المستشفى
بالإذن من المجلس البريطاني للإسعاف (الطبعة الأخيرة معاً على الموقع
www.resus.org.uk)

الخلاصة Summary

- قد تعالج اضطرابات النظم على نحو مباشر بأسلوب فيزيائي كهربيسي، أو حارماكولوجي أو جراحي. يرداد كثيراً جداً استعمال الجذ ablation بالذبذبة الراديوية واستعمال أجهزة مثل النواظم الدائمة وICDS، وينحط استعمال الأدوية نسبياً، غالباً ما تستعمل الأدوية الآن كعلاجات مساعدة.
- يتأثر الاختيار بين الأدوية جزئياً بالتنبؤات النظرية لفعل الأدوية على الخلية القلبية ولكن يتأثر كثيراً من الملاحظات القصيرة الأمد والمديدة لنجاعة هذه الأدوية ومأمونيتها.



تابع الشكل 2.24

تعريف الفشل القلبي

DEFINITION OF CARDIAC FAILURE

يتجلى الفشل القلبي عندما لا يستطيع القلب أن يزود جميع الأعضاء بالإمداد الدموي اللازم للمتطلبات. يضمن هذا التعريف زوجاً من العناصر: الأول، قد يكون نتاج القلب طبيعياً عند الراحة، الثاني، عندما يزداد الطلب فإن إرواء الأعضاء الحيوية (الدماغ والكليتين) يُصاب على حساب الأنسجة الأخرى، خاصة العضلات الهيكلية. يُصان الضغط الشرياني اجموعي الإجمالي أيضاً حتى مرحلة متأخرة.

- الحمولة التلوية *Afterload*. ترجع الحمولة التلوية إلى التحميل على البطين المتقلص المحدد، بمقاومة الدم المقفوف من البطين إلى الحملة الشريانية، كما في المقاومة المحيطية الإجمالية. ولذا فإن الحمولة التلوية هي تمثيل انضغاطي وتكون مفرطة كما في فرط ضغط الدم الشرياني.
- القلوصية *contractility*. ترجع القلوصية إلى قدرة عضل القلب على توليد القوة الضرورية للاستجابة لطبيعة التحميل والهلب على الحمولة التلوية.

(تسرع القلب فوق البطيني المفترض)



تؤسس للجرعات على وسطي وزن البالغ جرعة بدء الأدينوزين 6ملي غرام هي حالياً مرسخة خارج المملكة المتحدة

- * ملاحظة 1: يُعزى الفوقثير والمرتبات الشبيهة (related) ذات دلالة كثيرة الأيوزيس، بيدي المرسى الذي يتناولون الديبريلنومول، أو الكريمازيين، أو هؤلاء الذين لديهم قلوب مثانة التعصيب كثيراً مألوفة فيه إذ يكون خطيراً.
- † ملاحظة 2: أعط دائماً صدمة قنوار المباشر الشحنة/التحذير العام.
- ** ملاحظة 3: يجب عدم الاستعمال عند الممارسين بمحضرات بيتا.

تابع الشكل 2.24

ألياف عضل القلب استجابة لزيادة الشد stretch، يمكن أن يستقطب كامل البطين لشرح العلاقة الطبيعية بين ضغط الامتلاء والكسر القذفي ejection fraction (الشكل 4.24). يتحمل معظم المصابين بفشل القلب في طور A من العلاقة،

للألدوستيرون، ولكن يظهر أن هذا الكبت قد يُهمل overridden في المثل القلبي.

منحنى ستارلنغ وفشل القلب

THE STARLING CURVE AND CARDIAC FAILURE

يصف منحى ستارلف¹¹ بدرجة رئيسية ازدياد قلوصية

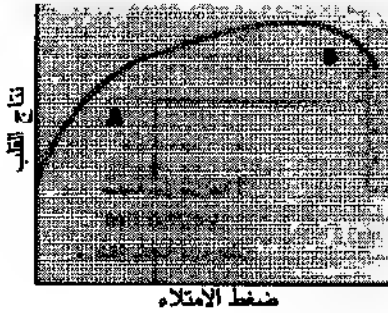
physiology University College, London. He also coined the word hormone.

Eenest Henry Starling 1866 - 1927. Professor of ¹¹

التاريخ الطبيعي لفشل القلب المزمن

NATURAL HISTORY OF CHRONIC CARDIAC FAILURE

يمكن أن تصنف وحامة الفشل القلبي جانب السرير وفقاً لقدرة المريض على العمل دون ضيق النفس، وتعرض جمعية القلب في نيويورك (NYHA) تصنيفاً تقريبياً للمآل prognosis، وتكون الدرجة الأسوأ في هذا التصنيف (الصنف 4) أسوأ من السرطانات¹². ويموت معظم المصابين بفشل القلب من اضطرابات النظم بدلاً من اللامعاوضة اللاتنتائية، وغالباً ما يتحسن المآل بالأدوية التي تزيد تعرض القلب لارتفاع آخر في تركيز الكاتيكولامينات (بعض موسعات الأوعية، انظر أدناه).



منحنى العلاقة

الشكل 3.24: علاقة منحنى ستارلينغ مع ضغط الامتلاء وتناح القلب. في الطور A تناقص حجم الدم (بالمدرات البولية) ينقص من الضغط الامتلائي والتناح القلبي. في الطور B تناقص حجم الدم ينقص من الضغط الامتلائي ويزيد التناح القلبي. يمثل الخط العمودي تناح القلب والأفقي الضغط الامتلائي.

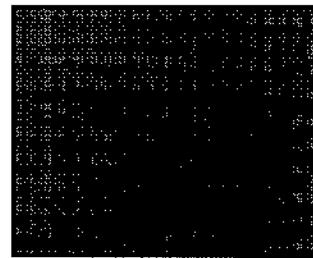
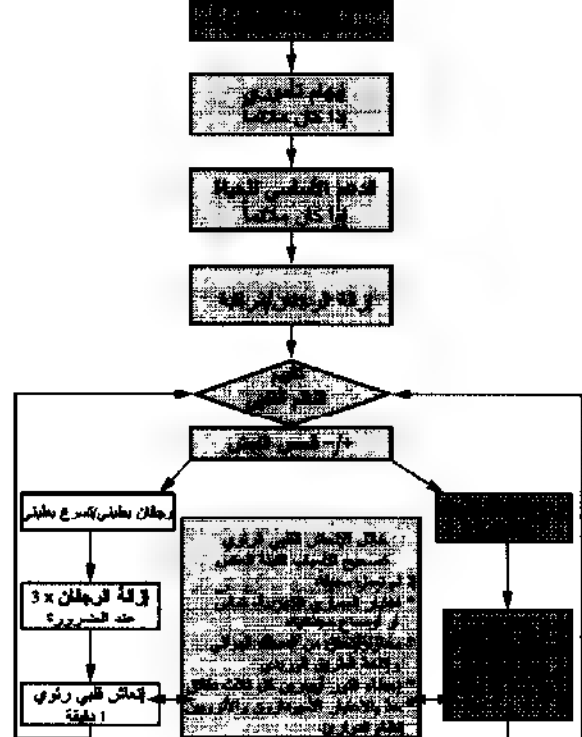
أغراض المعالجة OBJECTIVES OF TREATMENT

- تتضمن كما في اضطراب النظم القلبي ما يلي:
- إنقاص المَرَاضَة.
- إعطاء مُعدِّل الوفيات.

ثمّة بعض التوتر بين هذين الغرضين فيما يتعلق بفعل

وقبل وجود توسع عيائسي (الطور B اللامعاوض). بينما تحسّن المعالجة المدرة للبول الأعراض الاحتقانية لفشل القلب التي تنجم عن ازدياد الضغط الامتلائي (طليعة التحميل)، فهي تنقص في الحقيقة نتاج القلب عند معظم المرضى. وبحسب ما إذا كان العرض السائد هو ضيق النفس (الناجم عن احتقان وريدي رئوي) أو التعب (الناجم عن نقص نتاج القلب) يشعر المرضى بأنهم أفضل أو أسوأ، ربّما تكون المنفعة الرئيسية من استعمال مثبطات ACE في فشل القلب هو تأثيرها الموقر لإدراج البول.

خوارزمية دعم الحياة المتقدم للتدبير العلاجي لتوقف القلب عند البالغين



الشكل 3.24: الدعم احيائي المتقدم للقلب (BLS): الدعم الأساسي للحياة بالإذن من جمعية الإنعاش في المملكة المتحدة يوجد الإخراج الخبز على الموقع www.resuse.org.uk

¹² جمعية نيويورك القلبية NYHA

- الصنف I - زلة صغرى (عدا التمرين المعتدل)
- الصنف II - زلة أثناء المشي على السطح المستوي
- الصنف III - زلة أثناء الدخول أو الخروج من السرير
- الصنف IV - زلة أثناء الاستلقاء بالسرير

إنقاص طلبعة التحميل Reduction of preload

المدرات البولية Diuretics تزيد المدرات البولية من فقدان الملح والماء، وتنقص حجم الدم وتخفض ضغط الامتلاء الوريدي المفرط (راجع الفصل 26). وتلطف الملاحح الاحتقان الودمية oedema في الرئتين والمحيط؛ عندما يتضخم القلب تضخماً عابياً grossly، فإن نتاج القلب سوف يزداد أيضاً (راجع المناقشة في منحني ستارلنغ).

النترات Nitrates (راجع الفصل 23 أيضاً) توسع العضلات الملساء في أوعية الموائعة capacitance الوريدية، وتزيد من حجم السرير الوعائي الوريدي (الذي يولف 80% في الحالة الطبيعية من الجملة الوعائية كاملة). ينقص ضغط البطين الامتلاحي، ولذا ينقص شد جدار القلب، وتنقص متطلبات عضل القلب للاكسجين. يكون الفعل الموسع للشريينات قليلاً نسبياً. قد تعطى ثلاثي نترات الغليسيريل تحت اللسان 0.3 - 1 ميلي غرام من أجل فشل البطين الأيسر الحاد وعالياً ما تكرر عند الضرورة أو تعطى تسريباً وريدياً 200 10 ميكروغرام/دقيقة. قد يعطى في فشل البطين الأيسر المزمن ثنائي نترات ايزوسورييد 40 - 160 ميلي غرام/يومياً بالضم على شكل جرعات مقسمة أو أحادي نترات ايزوسورييد 80 40 - ميلي غرام/يوم. تتحسن السعة الجهدية ولكن قد يتطور تحمل Tolerance النترات مع الاستعمال المزمن. الصداع، الذي يميل لتحديد جرعة النترات المستعملة في الذبحة، هو الذي يعد مشكلة صغيرة في فشل القلب؛ ربما بسبب تصيق الأوعية الموجود مسبقاً.

إنقاص الحمولة التلوية Reduction of afterload

الهيدرالازين Hydralazine (راجع الفصل 23) يرخي الهيدرالازين العضلات الملساء الشريانية وينقص المقاومة الوعائية المحيطية، ويحدد تسرع القلب الانعكاسي من فائدته وقد تتعرض الذبحة الحامية عندما تتجاوز الجرعة 100 ميلي غرام يومياً.

إنقاص طلبعة التحميل والحمولة التلوية

Reduction of preload and afterload

مضطات الإنزيم المحول للأنجيو تسين ACE (راجع الفصل

الأدوية المذرة للبول والموسعة للأوعية، التي تحسن الأعراض مؤقتاً، قد تعرض البقاء survival للخطر. وثمة توتر آخر بين احتياجات معالجة ملاحح الفشل القُداسي، أو نتاج منخفض، وفشل ارتدادي backward، أو الملاحح الاحتقان. إن العرض الرئيسي لنتاج القلب المنخفض هو التعب fatigue الذي يصعب تقديره كمياً، ويميل المرضى لضبط معالجتهم بدرجة أكبر من ضبط الاحتقان الوريدي.

الغايات الديناميكية الدموية من المعالجة الدوائية

Haemodynamic aims of drug therapy

قد ينجم فشل القلب الحاد أو الزمن عن مرض في العضل القسي نفسه، ولاسيما الإقفار ischaemic، أو التحميل المفرط المفروض imposed عليه عبر فرط ضغط الدم الشرياني، أو المرض الصمامي أو التحويلة الشريانية الوريدية. يتطلب التدبير العلاجي تفريغ أي سبب مستبطن قابل للمعالجة أو متفاقم، وكذلك المعالجة المباشرة للفشل نفسه.

تفيد المعالجة في التمييز بين قدرة عضل القلب لضخ الدم والتحميل المقابل لما يتوجب على القلب عمله. يتنبه عضل القلب الفاشل بشدة حتى يقلص بازدياد السَّوق drive الودي الذي تحاول الجهود العلاجية أن تخرضه وظيفياً على نحو قوي والتي ربما تكون غير نافعة وحدها. على الرغم من المحاولات العديدة في السنوات الحديثة، يبقى الديجوكسين الدواء الملازم المؤثر في التقلص القلبي inotropic للاستعمال العمومي المزمن. وبأسلوب متباين، تكون العوامل التي تنقص طلبعة التحميل والحمولة التلوية فعالة جداً، ولاسيما عندما يزداد حجم البطين الأيسر. (التي تكون أقل تكهناتاً لفشل البطين الأيمن) أما الخطر الرئيسي لاستعمال هذه العوامل فهو الانخفاض الحاسم في نتاج القلب أحياناً عند المرضى الذين يعتمد نتاج القلب لديهم على الضغط الامتلاحي العالي للبطين الأيسر، كما في نفاذ الحجم باستعمال المدر البولي أو عند المصابين بتضييق متري mitral stenosis.

تصنيف الأدوية CALSSIFICATION OF DRUGS

تصنّف الأدوية حسب إنتاجها

23 أيضاً) تعمل من خلال:

- إنقاص الحمولة التلوية، إذ يمنع تحول أنجيوتنسين I إلى الشكل الفعال، أنجيوتنسين II، الذي يعدّ مضيقاً قوياً للأوعية، ويكون موجوداً في البلازما بتركيز عالٍ في فشل القلب.
- إنقاص ظليعة التحميل، لأن تشكل الألدوستيرون ينتج عنه احتباس الملح والماء (ازدياد حجم الدم)، ولذا تكون الوقاية بإنقاص الأنجيوتنسين II.

تكون مثبطات ACE الأدوية الوحيدة التي تنقص المقاومة المحيطية (الحمولة التلوية) والتي لا تسبب تقيلاً انسكاسياً للحملة الودية. قارنت دراسة CONSENSUS الإنالابريل enalapril مع الغفل Placebo عند المصابين بالفشل القلبي NYHA من الصنف IV، تبين أن 26% من المصابين في مجموعة الإنالابريل قد ماتوا بعد ستة أشهر مقارنة مع 44% في مجموعة الشاهد. ونقصت الوفيات بين المصابين بفشل قلبي متروقي¹³. توجد بينة الآن من العديد من الدراسات المديدة التي أظهرت بأن تثبيط ACE يُحسّن البقاء Survival ويُنقّص الإدخال إلى المستشفى لمعالجة فشل القلب¹⁴.

يجب أن تعطى جرعة اختبار *test dose* للمصابين بفشل القلب (أو الذين يتناولون مسبقاً مُدراً بولياً لسبب آخر مثل فرط ضغط الدم). قد تعتمد كثيراً صيانة ضغط الدم عند مثل هؤلاء الأفراد بدرجة على تفعيل جملة الرينين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون وقد تسبب الجرعة المعيارية Standard dose انخفاضاً كارثياً في ضغط الدم. تعدّ جميع مثبطات ACE، عدا الكابتوبريل captopril (بما فيها الإنالابريل) طلائع دوائية، لأنها تكون غير فعالة لعدة ساعات بعد إعطاء الجرعة. يعطى هذا الأفضلية لاستعمال الكابتوبريل بجرعته (جرعته) الأولى تحت إشراف طبي، يمتلك الكابتوبريل أقصر عمر نصفي $t_{1/2}$ ولذا يُعكّس نقص ضغط الدم بسرعة كبيرة، تتوافر بدائل عديدة تنتمي إلى مثبطات ACE (راجع الفصل 23) التي

تمتلك عمراً نصفيّاً $t_{1/2}$ طويلاً بما يوحي بأن الجرعات الأولية سوف تمتلك تأثيراً تراكمياً على ضغط الدم لعدة أيام، تُحبّث مثبطات ACE المديدة المفعول مثل الليزينوبريل Lisinopril (عمره النصفي 12 ساعة) و Perindopril (عمره النصفي 31 ساعة) اختطار الانخفاض المفاجئ في ضغط الدم أو الوظيفة الكلوية (الترشيع الكبيبي) بعد الجرعة الأولى. يمكن البدء بهذه الأدوية خارج المستشفى، عند المرضى الذين لا يرجّح أن يكون لديهم رنين بلازمي مرتفع (غياب الوذمة العيانية أو مرض التصلب العصيدي المنتشر). وتقتضي الحكمة أن تنظم الجرعة الأولى لتتحدد قبل الذهاب للسرير.

مُحصرات المستقبل بيتا الأدرينية Beta-adrenoceptor

blockers. إن الإدراك بأن مساق فشل القلب المزمن يمكن أن يتعرض للصرر بتفعيل جُمليّ الرينين - أنجيوتنسين ألدوستيرون والجهاز العصبي المركزي أدى إلى استقصاء إمكانية المنفعة من مستقبلات بيتا الأدرينية في حالة معينة، وعلى نحو متناقض، يكون لمثل هذه الأدوية تأثير ضائر. إذ أظهرت التجارب السريرية بأن الكارفينولول carvedilol، bisoprolol، أو البيزوبرولول، أو الميتوبرولول metoprolol تخفّض معدل الوفيات وتُنقص مدة المكث في المستشفى عندما تضاف إلى المدرات البولية، والديجوكسين ومثبطات ACE (انظر أدناه).

السيرونولولاكتون Spironolactone يرتفع الألدوستيرون في اللازما في فشل القلب. يفعل السيرونولولاكتون كمدرٍ بولي ويقوم بحصار تنافسي مُستقبلة الألدوستيرون، ولكنه يمتلك بالإضافة لذلك تأثيراً على النتائج في فشل القلب. قلّما يستعمل الفينيتولامين Phentolamine أو تروبروسيد الصوديوم (راجع الفصل 23) (تسريباً وريدياً) عندما يترافق فشل القلب الحاد مع ضغط دموي مرتفع.

تنبيه عضل القلب Stimulation of myocardium

الديجوكسين Digoxin: يُحسن الديجوكسين قلووية عضل القلب (تأثير إيجابي في التقلص القلبي) بأسلوب فعال في القلب الفاشل المتوسع وفي الاستعمال المديد حالما تتم السيطرة على نوبة الفشل القلبي. يحدث هذا التأثير عند

The CONSENSUS Trial Study Group 1987 New England
Journal of Medicine 316: 1429 - 1435
Flather M D et al 2000 Lancet 355. 1575 1587¹⁴

المديدة تحسن البقاء حتى في فشل القلب الخفيف. تمت مقارنة الإيلا لا بربيل Enalapril في دراسة SOLVD مع الثقل عند المصابين إما بملاحق الفشل القلبي السريري أو بقص وطبعة البطين الأيسر اللاأعراضي؛ أنقصت المعالجة الأحداث الخطيرة (احتشاء عضل القلب والذبحة اللامستقرة) بحوالي 20%، وأنقصت الإدخال إلى المستشفى بحالة الفشل القلبي المتلقي بما يعادل¹⁶ 40%. تفيد كثيراً المدرات البولية Diuretics للتدبير العلاجي العرضي ولكنها لا تمتلك أثراً على البقاء. سوف يكون الخيار لمعظم المرضى مدرات البول العروية loop diuretic، مثل الفوروسيميد (furosemide) الذي يبدأ بحوالي 20 - 40 ملي غرام يومياً. وبسبب التأثير الموفر للبوليتاسيوم الناجم تثبيط ACE فغالباً ما لا يُطلب استعمال الأميلوريد amiloride، أو تستعمل على الأقل جرعات منخفضة من مدرات البول العروية.

ثمة بيئة قوية overwhelming الآن هي أن إحصار بيتا يكون نافعاً في فشل القلب المزمن على الرغم من أن الاعتقاد الطويل بأن التأثير السلبي على التقلص القلبي كان مانعاً لاستعمالها. لم تقدم التجارب المبكرة قوة البيئة، ولكن أشار تحليل ميتا Meta-analysis إلى تناقص معدل الوفيات بحوالي 31%. أكدت التجارب اللاحقة CIBIS-2 وMERIT-HF بأن إحصار بيتا المزمن يمتلك تأثيراً على البقاء في هذا الحجم من فشل القلب¹⁷ المعتدل حتى الوخيم (IV/III NYHA). إن

ذوي النظم الجيبي، ويفصل عن فعله (ميقاتية سلبية) المنقص لسرعة البطين وهذا يحسن الاملاء البطيبي في حالة الرجفان الأذيني. استعمل الديجيتال منذ أكثر من 200 سنة من أجل الخرب dropsy، قدمت تجربته DIG بعض التعرّيج للأطباء الذين يرغبون ببيئة من المنفعة المديدة¹⁵. كان ذلك مقارنة عشوائية استباقية بين الديجوكسين والثقل عند حوالي 7788 مريضاً من جمعية القلب في نيويورك NYHA من الصنف II إلى III من فشل القلب والنظم الجيبي، تلقى هؤلاء أحد مثبطات ACE ومُدراً بولياً. لم يكن ثمة فرق في معدل الوفيات الإجمالي بين هاتين المجموعتين ولكن المرضى الذين تناولوا الديجوكسين أصيبوا بنوب أقل وكان إدخالهم للمستشفى أقل بسبب فشل القلب المتدهور؛ وعلى نحو غير شبيه بالاتجاهات isotropes الإيجابية الأخرى، لم يزد الديجوكسين من معدل الوفيات الإجمالي أو اضطرابات النظم. تؤثر مثبطات الفسفوديستراز، أي enoximone وميرنيون Milrinone تأثيراً إيجابياً على التقلص القلبي، بسبب تثبيطها الانتقائي للإنزيم العضلي القلبي، وقد تستعمل في المعالجة القصيرة لفشل القلب الاحتقاسي الوخيم. تشير البيئة بأن الاستعمال المديد لهذه الأدوية ينقص من البقاء.

راجع الفصل 22 من أجل النوبامين، والدوبوتامين، والكزامتيرول Xamoterol.

التدبير الدوائي لفشل القلب

DRUG MANAGEMENT OF CARDIAC FAILURE

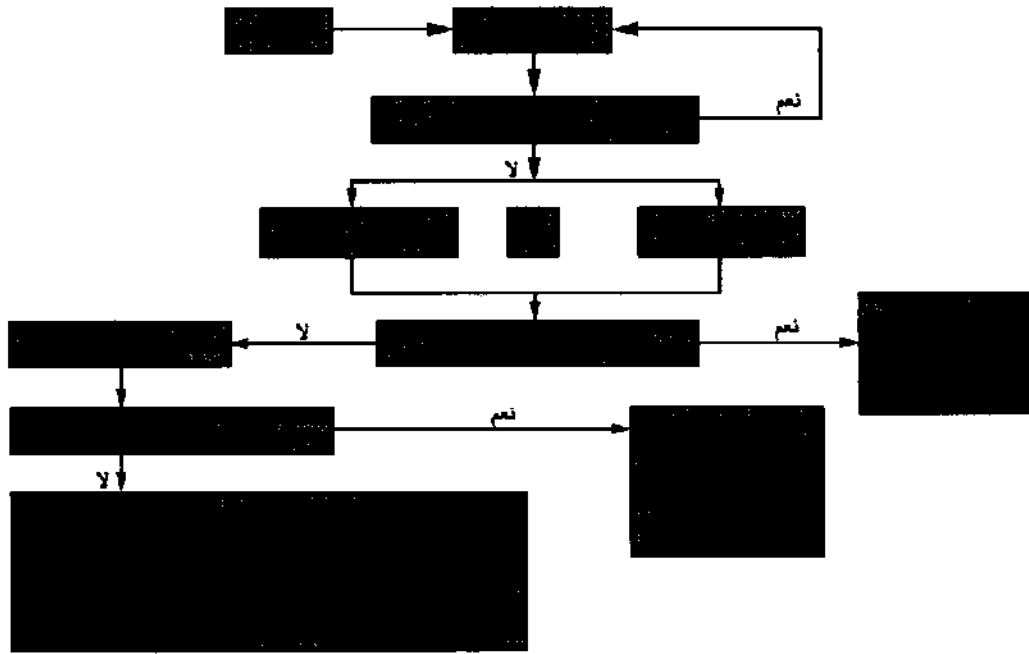
فشل القلب المزمن Chronic cardiac failure

يظهر مخطط الخطوات الحكيمة للتدبير العلاجي الدوائي لفشل القلب المزمن في (الشكل 5.24). تتضمن النقاط التي يجب التأكيد عليها في هذا المخطط بأن جميع المرضى حتى المصابين بفشل خفيف mild failure يجب أن يعطوا مثبط ACE كخطٍ علاجي أولي. أوضحت العديد من الدراسات

¹⁶ SOLVD = Studies of Left Ventricular Dysfunction. The SOLVD Investigators 1991 Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. New England Journal of Medicine 325: 293-302.

¹⁷ نصبت 24 تجربة حتى عام 1997 على عصار بيتا (β) في فشل القلب 3141 مريضاً فقط. MERT - HF (Lancet 1999 353: 2001) أما تجربة MERIT - HF فكانت تتضمن حوالي 3391 مريضاً وكانت تجربة CIBIS-2 تتضمن 2467 مريضاً كذلك (Lancet 1999 353: q). أثبتت كذا الدراسات تناقص معدل الوفيات بمقدار الثلث. أنقذت الحياة في MERIT - HF عند 27 مريضاً فقط خلال سنوات المعالجة. وكانت أكثر فعالية وذات كلفة غير اعتيادية أكثر من المعالجة بمنشط الإنزيم المحول للأنتيوتنسين، ربما يعطي تأثير صف حصار بيتا تبعاً لمازكولوجياً للأدوية المستعملة حتى تاريخه.

¹⁵ تأثير الديجوكسين على مراضه ومعدل الوفيات عند المصابين بفشل القلب The Digitalis Investigation Group 1997 The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure New England Journal of Medicine 336: 525-532.



الشكل 5.24: التدبير العلاجي لفشل القلب المزمن (PDE: فسفوديستراز) بالإذن من مجلة Lancet

فشل القلب. لقد شوهدت المنفعة على نحو مدهش بالجرعة المنخفضة من السيرونولاكتون (25 ميلي غرام/ يوم)؛ ربما تعكس المحافظة على البوتاسيوم والمغنسيوم المحسن (كلاهما مضاد لاضطراب النظم) والتليف في عضل القلب الحادث بتأثير الألدوستيرون.

لم تتولد مثبطات الفسفوديستراز القموية المتوفرة في العلاج الروتينسي، لأن ازدياد القلوصية ذات المنفعة القصيرة الأمد تعادلت مع ازدياد معدل الوفيات (التي يظن أنها ناجمة عن اضطراب النظم) بالتحريض المزم. لقد حدث مصير مشابه لدواء flosequinan، الذي يؤثر إيجابياً على التقلص القلبي والذي يفعل من خلال جملة الفسفوديستراز. حُصرت استعمالها لأجل مكافحة العرض قصير الأمد السابق لزرع القلب على سبيل المثال.

فشل البطين الأيسر الحاد

Acute left ventricular failure

هو حالة طبية إسعافية شائعة (على الرغم من الإمكانية القليلة للوصول إلى انحلال الحثرة في احتشاء عضل القلب). يجب أن يكون الأسلوب بطمأنة المريض المُقلق بشدة الذي يسحب أن يجلس قائماً upright وساقاه موضعية تعتمد على

إضافة مثبط ACE ينقص معدل الوفيات كثيراً وله منفعة كبيرة في البقية من خلال إنقاص معدل الوفيات المفاجئ نتيجة معاكسته لفشل المضخة المتفرقي الملاحظ مع مثبطات ACE. إن الملاحظة التحذيرية الوحيدة هي واجب المرضى في البدء بإحصار بيتا بجرعات منخفضة تدريجية (1.25 bisoprolol ميلي غرام يومياً أو 3.125 carvedilol ميلي غرام مرتين يومياً) مع تنظيم مثالي للأدوية الأخرى، خاصة جرعة مُدر البول العروى، للوقاية من اللامعاوضة في ضبط فشل القلب.

لقد تلقى استعمال السيرونولاكتون دعماً لا بأس به من تجربة RALES¹⁸، التي أشارت إلى أن تثبيط ACE حتى بالجرعة العالية لا يكبت على نحو فعال فرط الألدوستيرون في

¹⁸ تجربة RALES المنشأة على 1663 مريضاً مصاباً بفشل قلبي مسفر، إما للفعل أو السيرونولاكتون (New England of Medicine 1999 34: 709) داوم جميع المرضى على علاجهم المثالي الذي يتضمن مثبطات ACE. وبعد عامين من متابعة التجربة، أملت التجربة على نحو مبسر نتيجة تناقص معدل الوفيات 30% عند المعالجين بالسيرونولاكتون؛ تناقص فشل المضخة المتفرقي والموت المفاجئ على نحو هام. حدث تندي الرجل وانزعاج من التندي عند 10% من المرضى المعالجين، وقد حدث فرط هام في بوناسيوم الدم عند قليل من المرضى. لم تكن تجربة RALES ذات قدرة كافية لقرار ما إذا كان فعل السيرونولاكتون بعد إصافياً كمحصّر بيتا.

المخلص

- يتجلى الفشل القلبي عندما لا يستطيع القلب أن يقدم إلى جميع الأعضاء الإمداد الدموي اللازم لمطالباتها.
- يُنظم حجم الضربة بطلية التحميل والحمولة للتولية والقلوصية.
- تنقص المندرات البولية، والنترات من طليعة التحميل في فشل القلب المزمن، وتقدم تقريباً أعراضاً تدل على أن تؤثر على النتائج.
- تنقص مثبطات ACE كلاً من طليعة التحميل، والحمولة للتولية، وتنقص للمرضى ومعدل الوفيات عند ثلث المرضى تقريباً.
- يؤثر إحصار المستقبلات β الأدرينية، المدخلة تدريجياً، تأثيراً مكافئاً لتثبيط ACE عند المصابين بفشل قلبي معتدل أو وحي (III NYHA أو IV).
- يسيف السيرونولاكتون، بجرعته المنخفضة سنفة أخرى.
- يحسن الديجوكسين قلوصية عضل القلب بأسلوب فعال عند المصابين بفشل قلبي توسعي وكذلك أيضاً عند ذوي النظم الجيبي المديد.
- تتضمن العوامل الرئيسية لمعالجة فشل البطين الأيسر الحاد الفوروسيميد، والديامورفين والأكسجين

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- ABC of heart failure. (A series of 8 articles by various authors, in the British Medical Journal, beginning with 2000 320: 39-42)
- Burnler M, Brunner H R 2000 Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 355: 637-645
- Eisenberg M S, Mengery J 2001 Cardiac resuscitation. *New England Journal of Medicine* 344: 1304-1313
- Grace A A, Camm A J 1998 Quinidine. *New England Journal of Medicine* 338: 35-45
- Hauptman P J, Kelly R A 1999 Digitalis. *Circulation* 99: 1265-1270
- Huikuri H V, Castellanos A, Myerburg R J 2001 Sudden death due to cardiac arrhythmias. *New England Journal of Medicine* 345: 1473-1482
- Hunter J J, Chien K R 1999 Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *New England Journal of Medicine* 341: 1276-1283
- Mangrum J M, DiMarco J P 2000 The evaluation and management of bradycardia. *New England Journal of Medicine* 342: 703-709
- Morady F 1999 Radio-frequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias. *New England Journal of Medicine* 340: 534-544
- Northridge D 1996 Frusemide or nitrates for acute heart failure? [see comments] *Lancet* 347: 667-668

إنقاص العائد الوريدي المجموعي. إن مُدر البولج العروي هو الركن الأساسي مثل الفوروسيميد 40 - 80 ميلي غرام وريدياً في المعالجة ويقدم منفعة ذات تأثير موسع للأوردة سريع وقوي مما ينقص طليعة التحميل، أي التأثير الإداري للبول. يجب إعطاء الأكسجين، إذا تحمل المريض القناع الوجهي، يمتلك الديامورفين أو المورفين وريدياً إضافة إلى تفريغ الفلق والألم تأثيراً هاماً موسعاً للأوردة

مع أنه يمكن الاستعمال القصير الأمد للأدوية المؤثرة في التقلص العضلي (راجع الفصل 22) من أجل الفشل القلبي عندما يكون نتاج القلب المنخفض ملمحاً سائداً في بعض الحالات، لكن لا بد من التذكر بأن معظم هذه الأدوية تزيد كثيراً من اختطار اضطرابات النظم عندما يكون القلب ناقص التأكسج. لا تساعد الحرائك الدوائية للديجوكسين على استعماله في الحالة الإسعافية. وقد يعطى الأمينوفيللين *Aminophylline* (5 ميلي غرام/ كيو غرام لأكثر من 20 دقيقة) وريدياً يتبعه اتخاذ الاحتياطات المتعلقة بالجرعة والرصد (راجع الريو الوخيم الحاد، الفصل 27). يجب في هذه المرحلة، مراعاة التهوية المساعدة: عندما تكون الرذمة الرئوية هي المشكلة الرئيسية، ربما تكون التهوية مأمونة وأكثر فعالية من الأدوية المؤثرة في التقلص.

الزرع القلبي CARDIC TRANSPLANTATION

يقع هذا الخيار خارج نطاق علم الأدوية السريري، أما العنصر الهام لتلبية الأغراض العلاجية فهو التمييز بأن أي معالجة دوائية أخرى ربما لا تحسن الأعراض أو المآل. إن الطبيب الممارس هو الذي يراعي أولاً احتمال التدخل الجراحي، الذي ربما يكتشف على نحو متزايد إجراءات قصيرة من الزرع ذاته، مثل طعم المجازة Bypass أو الستنت stenting، عندما تسهم الأوعية المتصيقة بفشل القلب. قد يُساعد المريض أحياناً عندما يدرك بأن فشل القلب وفشل الأدوية ليس بالضرورة هو نهاية الطريق.

- Roy D et al 2000 Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *New England Journal of Medicine* 342: 913–920
- Schrir R W, Abraham W T 1999 Hormones and haemodynamics in heart failure. *New England Journal of Medicine* 341: 577–585
- Squire I B, Barnett D B 2000 The rational use of β -adrenoceptor blockers in the treatment of heart failure. The changing face of an old therapy. *British Journal of Clinical Pharmacology* 49: 1–9
- Peters N S et al 2002 Atrial fibrillation: strategies to control, combat and cure. *Lancet* 359: 593–603
- Pitt B et al 2000 Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial — the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. [see comments] *Lancet* 355: 1582–1587
- Podrid P J 1999 Redefining the role of antiarrhythmic drugs. *New England Journal of Medicine* 340: 1910–1912

Hyperlipidaemias

فرط شحميات الدم

شكل بروتين شحمي وضع الكثافة (VLDL) ويستقلب إلى بقاوة بروتينية شحمية remnant lipoprotein بعد أن يسرع ليباز البروتين الشحمي ثلاثي الغليسريد. تنزع البقاوة البروتينية الشحمية من الكبد بواسطة مُستقبلات E- صميم البروتين الشحمي apolipoprotein E-receptors أو مُستقبلات LDL-R (LDL - R) أو تُستقلب إلى LDL ثم تنزع من الأنسجة المحيطة أو الكبد بواسطة مُستقبلات LDL-R.

• يزداد تقويض كمية الكوليستيرول المقول من الكبد إلى الأنسجة المحيطة على نحو كبير، وتعيد الآليات الموجودة الكوليستيرول إلى الكبد. يُحمل الكوليستيرول بهذا النقل العكسي بواسطة البروتين الشحمي الرفيع الكثافة (HDL) من الخلايا المحيطة إلى الكبد حيث يخضع لعملية تكتنف الليباز الكبدي. تُعاد دورة الكوليستيرول في البلازما إلى LDL أو VLDL بواسطة البروتين الناقل لإستر كوليستيرول (CETP).

• يُعاد تجمع الكوليستيرول في الكبد على شكل بروتينات شحمية، أو يفرز في الصفراء ثم تعاد الدورة عبر الامتصاص في نهاية اللفائفي Ileum أو يفرغ في البراز.

الاضطرابات الشحمية Lipid disorders

يتظاهر اضطراب استقلاب الشحميات بارتفاع التراكيز البلازمية لمختلف أجزاء الشحميات والبروتين الشحمي (الإجمالي، LDL كوليستيرول، VLDL، ثلاثي الغليسريدات، الكيلومكرونات) والتي ينتج عنها بالدرجة الأولى المرض

الملخص

يقدم تصحيح شذوذات شحم الدم نطاقاً للتأثير الرئيسي على المرض القلبي الوعائي. تلعب الأدوية دوراً هاماً وتمتلك ضرراً مختلفاً من طرز الفعل. يعدّ إحكام النظام الغذائي ونمط الحياة المكونات الوقائية الإجمالية من الاختطار.

- الفيزيولوجيا المرضية
- فرط شحميات الدم الأولي (الموروث) والثانوي
- التدبير العلاجي: تقييم الاحتطار، الوقاية الأولية والثانوية، الأدوية، النظام الغذائي، نمط الحياة.
- الأدوية المستعملة في المعالجة. الستاتينات Statins، مشتقات حمض اللبنيك، الراتينات المبادلة للأيونات؛ الحمض النيكوتيني ومشتقاته.

بعض الفيزيولوجيا المرضية

SOME PATHOPHYSIOLOGY

إنّ الوظيفة الطبيعية للبروتينات الشحمية هي توزيع الكوليستيرول وعود دوراته recycle. يظهر (الشكل 1.25) سبل استقلاب الشحوم ونقلها واضطراباتها الأولية (الموروثة inherited) الذي يمكن أن تلخص كما يلي:

- يختص الكوليستيرول من الأمعاء وينقل إلى الكبد من خلال بقاوة remnant الكيلومكرون، الذي يلتقط من قبل البروتين المرتبط مع مُستقبلات البروتين الشحمي الخفيض الكثافة (LDL).

- ينقل الكوليستيرول بعدها إلى النسيج المحيطة، إذ يتحول إلى هرمونات جنسية مثلاً أو يستعمل ليشكل جدر أعشية الخنية. يدخل الكوليستيرول الكبدي إلى الدوران على

في (الشكل 1.25) وهي:

- فرط ثلاثي غليسيريد الدم العائلي (FHTG) (غير شائع)، يتضمن عوز إنزيم ليباز البروتين الشحمي (LPL)، حيث يحجم عن انخفاض فعالية ليباز البروتين الشحمي نقصاً في النزع، وبالتالي زيادة ثلاثي غليسيريد المصل؛ ثمة زيادة في الإفراز الكبدى لذا يرفع التركيز البلازمي للبروتين الشحمي الوضع الكثافة VLDL الغني ثلاثي الغليسيريد. يتعرض المرضى لاحتمار التهاب البنكرياس الحاد الراجع عندما يزداد ثلاثي غليسيريد البلازما عن 10 ميلي مول/ لتر، ولا سيما عن 20 ميلي مول/ لتر.

- فرط شحميات الدم المشترك العائلي (FCHL) (شائع وهام) يزداد فيه الإفراز الكبدى من صميم البروتين الشحمي B الذي يحتري VLDL، ويزداد التحويل إلى LDL؛ نتيجة ذلك يرتفع LDL و VLDL البلازمي. يتعرض المصابون لمرض الأوعية الكبيرة (قلبية تاجية، محيطية ودماغية).

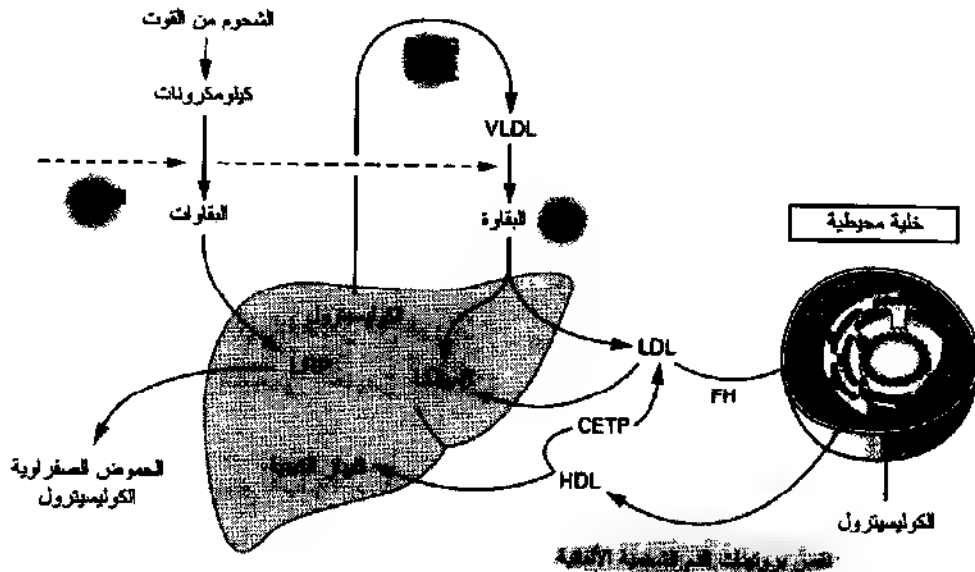
- مرض نزع البقاوة (RRD)، يدعى أيضاً بقاوة فرط شحميات الدم، شنوذ البروتين الشحمي بيتا في الدم العائلي (غير شائع) إذ يوجد عيب في صميم البروتين الشحمي E. يقوم هذا اللجين Ligand الرئيسى باستقلاب الخزيات الباقية المشتقة من VLDL والكيلومكرونات. وتكون النتيجة تراكم بقاوة VLDL التي تدعى البروتين

القلبي الوعائي. يدرس هذا الفصل الأساليب غير الدوائية بالإضافة إلى الأساليب الدوائية، لتصحيح الشذوذات في شواكل profiles الشحميات وينقص من الداء الوعائي vascular disease وعواقبه.

يُعد ترسيب deposition الكوليستيرول في الجدار الشرياني مركزياً في العملية التصليبة العصيدية. يُحمل VLDL، وبقاوة البروتين الشحمي، وLDL إلى الشرايين الذي يمكن أن يُعد مُعصداً atherogenic محتلاً. في العملية العكسية، يحمل HDL الكوليستيرول بعيداً عن الجدار الشرياني الذي يمكن أن يُعد مُحصناً protective مقابل التعصّد atherogenesis. يريد الإنتاج المفرط من VLDL الكبدى من كمية VLDL البلازما، من بقاوة البروتين الشحمي وLDL إذا كانت سعة استقلاب هذه البروتينات الشحمية منقوصة إما لشذوذ أولي (موروث) و/أو ثانوي (بيئي).

يرتبط ارتفاع الكوليستيرول -LDL خصوصاً مع اختطار مرض القلب التاجي، لكن من الواضح على نحو متزايد أن الارتفاع المعتدل لثلاثي الغليسيريدات أو VLDL أو البقاوة بوجود منخفض للكوليستيرول -HDL قد يكون أيضاً مُعصداً atherogenic.

ثمة خمسة اضطرابات موروثية أولية في البروتين الشحمي تسبب اضطراب استقلاب الشحميات في النقاط المشار إليها



الشكل 1.25: سبل نقل الشحميات 511 - 498 New England Journal of Medicine 1999 R H Knopp Adapted from

مقّرات فعل الدواء SITES OF DRUG ACTION

عموماً، تفعل الأدوية على إنقاص تركيز الكوليستيرول ضمن الخلايا الكبدية، مسببة ارتفاعاً معاوِضاً في مُستَقْبَلَات البروتين الشحمي المنخفض الكثافة (LDL - R) على سطوحها، وتزيد قَبْط الجسيمات الغنية بالكوليستيرول-LDL في مجرى الدم (راجع الشكل 1.25). تنقص الستاتينات *statins* تخليق الكوليستيرول وإفراز VLDL وتزيد نشاط مُستَقْبَلَات LDL-الكبدية. تستند الراتينات *resins* الرابطة للحمض الصفراوي الحمض الصفراوي ومن ثم تجميعه الكوليستيرول *cholesterol pool*، تنقص الفيبرات *fibrates* إفراز VLDL وتزيد من نشاط إنزيم ليباز البروتين الشحمي، لذا تزيد من نزع ثلاثي الغليسريد. يُنقصُ الحمضُ النيكوتيني إفراز VLDL وينقصُ تشكيل LDL ويزيدُ تشكيل HDL.

التدبير العلاجي Mangement

يجب أن ينظر إلى التدبير العلاجي لفرط شحميات الدم على خلفية المشاهدات التالية:

- يعدُّ فرط شحميات الدم شائعاً؛ إذ إنّ حوالي 66% من سكان المملكة المتحدة لديهم تركيز كوليستيرول بلازمي يزيد عن 5.2 ميلي مول/لتر، يتشارك عموماً التركيز الأخفض مع الاعتطار القلبي الوعائي (في الواقع، يمكن أن يشاهد ترابط إحصائي مع تراكيز الكوليستيرول التي تكون أقل من هذه القيمة).

- يجب أن يوجّه استقصاء فرط شحميات الدم في البدء لنفي الأسباب المشاركة، مثل فرط شحميات الدم الثانوي (راجع ما سبق). لا يفترض وجود أي منها كسبب وحيد، حتى لو كان موجوداً. يجب أن يتم البدء بقرارات التدبير العلاجي المديد فقط على أساس عينتين من الدم الصيامي على الأقل.

- يجب أن يتلقى جميع المرضى (وأزواجهم/أقراهم، إذا كان ملائماً) النصيحة حول نمط الحياة، النظام الغذائي، ضبط الوزن، حيث يعدُّ من المكونات الهامة للوقاية الإجمالية من اختطار الأوعية الكبيرة. تؤثر المعالجة القوية dietary

الشحمي المتوسط الكثافة (IDL) ويكون الكوليستيرول وثلاثي غليسريد عادة بمحال 6 - 9 ميلي مول/ لتر. يعاني المرضى من مرض الأوعية الكبيرة الوخيم (انظر ما سبق).

- نقص بروتينات الدم الشحمية العائلية (نادر) إذ يكون تركيز HDL (المُحصّن) في المصل منخفضاً. ينتج عنها مرض قلبي ناجي ومرض وعائي محيطي.

- فرط كوليستيرول الدم العائلي (FH) (شائع) يتميز بارتفاع إجمالي كوليستيرول-LDL في البلازما. يصيب الشكل الوخيم جداً المتغاير الزيجوت heterozygous حوالي 1:500 من السكان (إنّ نسخة واحدة من مستقبل LDL البروتين تكون إما غائبة أو مصابة بعيب). يرتفع LDL - الكوليستيرول من الطفولة. سوف يموت نصف المذكور غير المعالجين بحلول 60 عاماً من العمر، أما الإناث فيمتن بعدهم بحوالي 10 سنوات. تكون النتيجة الرئيسية مرض القلب التاجي، لكن يحدث أيضاً مرض وعائي دماغي أو محيطي أحياناً.

يتجلى المرض بدرجة على نحو شائع بارتفاع إجمالي في الكوليستيرول-LDL لدرجة أقل من التي تنجم عن فرط إنتاج VLDL في الكبد نتيجة توليفة نظام غذائي عالي الدهون، السمنة والاستعداد الوراثي (موروث)؛ لذلك يدعى جينائي Polygenic، ويتظاهر أثناء حياة البالغ بتصلب عصيدي يحدث مبكراً ولكن ليس أبكر من فرط كوليستيرول الدم العائلي.

ينجم فرط شحميات الدم الثانوي عن: المرض الكبدى والصفراوي، السمنة، قصور الدرقية، السكري، القوت، زُيد الكحول، والمرض الكلوي (المتلازمة الكلالية) والأدوية (التي تتضمن *etretinate*، مثبطات بروتياز HIV، مُدرات البول الثيازيدية، موانع الحمل الستيرويدية القوية، الستيرويدات القشرية السكرية، مناهضات المستقبل بيتا الأدرينية، السيكلوسبورين).

عادة ما يحدث فرط شحميات الدم الوخيم جداً عند المصابين بمحالات مرافقة، مثل السكري مع أحد أنواع فرط شحميات الدم الأولى.

(4S) على 4444 مريضاً لديهم إجمالي الكوليستيرول - 8.0 5.8 ميلي مول/ لتر بعد احتشاء عضل القلب تلقوا على نمر عشوائي السيمفاستاتين simvastatin (الجرعة الوسطية 27 ميلي غرام). أو الغفل أن المعالجة أنقصت إجمالي الوفيات بحوالي 30%، أنقصت الموت من المرض القلبي التاجي بحوالي 42% ومن نكس احتشاء عضل القلب بحوالي 34%. لقد قدر المؤلفون بأن إضافة السيمفاستاتين simvastatin إلى التدابير العلاجية عند 100 مريض مصاب بمرض قلبي تاجي لمدة 6 سنوات، يحفظ حياة 4 من كل 6 مرضى قد يموتون، ويبقى من احتشاء عضل القلب غير الميت عند 7 من كل 21 حالة متوقعة.

- إن الأهداف الدنيا المتفق عليها في الوقاية الأولية والثانوية من مرض القلب التاجي بالستاتينات Statins هي الحصول على قيم الكوليستيرول البلازمي الإجمالي أقل من 5 ميلي مول/ لتر (أو إنقاصها 20 - 25% إذا كانت النتيجة أقل) أو كوليستيرول-LDL أقل من 3 ميلي مول/لتر (أو إنقاصها 30% إذا كانت أخفض)². يمكن مراجعة ذلك بدراسة التحصين القلبي Heart protection Study (راجع الفصل 23).
- ثمة بينة بأن الستاتينات Statins تُحصن ضد السكتة stroke. تشاهد المنفعة عند المصابين بكوليستيرول بلازمي أكثر من 5.0 ميلي مول/لتر (أو كوليستيرول LDL < 3.0 ميلي مول/لتر) الذين لديهم تاريخ سكتة إقفارية أو نوب إقفارية عابرة، أو مرض قلبي تاجي أو سكري.

ثمة تضارب كبير حول مدى الوقاية الأولية (معالجة المرضى ذوي الارتفاع المعتدل بمستويات الكوليستيرول غير المصابين سريريًا) وماذا يجب أن تتضمن الأدوية، وهل ينبغي البدء بالأدوية للوقاية الثانوية بدلاً من النظام الغذائي. يمكن

باعتماد على فرط كوليستيرول الدم ولكن النظام الغذائي وإنقاص الوزن أكثر فعالية في فرط ثلاثي الغليسريد في الدم. يجب إنقاص الدهن الإجمالي، لاسيما الدهن المشبع (ويستعاض جزئياً بالدهون الأحادية أو عديدة اللاتشبع)؛ يعد انتشار النباتات التي تحتوي الستيرولات و stanols، مثل Benecol، Flora Proactive، مفيدة إذ يمكن أن تنقص كوليستيرول البلازما حتى 10%. عند بعض الأفراد، ولا سيما المصابين بفرط شحميات الدم المختلط (ارتفاع الكوليستيرول وثلاثي الغليسريد)، ينتج عن الامتثال الناجح للنصيحة الغذائية وفقد الوزن، تحسن هام جداً. قد يستجيب المصابون ببقاوة فرط شحم الدم remnant lipaemia (فرط شحميات الدم RRD) بدرجة ممتازة على النظام الغذائي، فقد الوزن (وربما تضاف الفيتات).

- نوقشت على نحو كبير في العيادات الشحمية عوامل الاختطار متعددة التأثير المصاحبة مثل فرط ضغط الدم، السكري، مرض الدرقية التحسين، إضافة إلى الشذوذات الشحمية.
- وضع قرار استعمال الأدوية الخافضة لشحوم الدم على أساس الاختطار المطلق الإجمالي لمرض القلب التاجي CHD (راجع ما سيأتي والهامش 3)، مثل وجود بينة على مرض القلب التاجي، فرط ضغط الدم، السكري، التاريخ العائلي الإيجابي. يسهل التبرير في حالتين، الأولى، الوقاية الأولية عند عدد قليل نسبياً من المرضى عديمي الأعراض ولكنهم مصابون بشذوذات هامة في الشواكل profiles الشحمية؛ يُعد المرضى ذوي فرط شحميات الدم العائلي وبقاوة فرط شحميات الدم مُعرضين لاختطار عالٍ. يتخذ قرار المعالجة بناءً على الاختطار المطلق للمريض بالإضافة إلى درجة الشذوذ الشحمي. الثانية، الوقاية الثانوية عند المرضى الذين يتبين لديهم المرض القلبي التاجي (احتشاء عضل القلب السابق، الذبحة الصدرية)، المرض الدماغية الوعائي أو المرض الوعائي المحيطي أو السكري. بينت الدراسة¹ الإسكندنافية

الكوليستيرول عند 4444 مريضاً مصاب بمرض القلب التاجي: Lancet 1389 - 1383: 344.

² Wood D et al 1998 Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice Heart 80 (Suppl) S1 29 (British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Hyperlipidaemia

¹ دراسة الثقا عند مجموعة السيمفاستاتين الإسكندنافية scandinavian Simvastatin survival في عام 1994، تجربة مُعشاة لخفض

للمعالجة بالنظام الغذائي Dietary treatment أن تحفض مستويات الكوليستيرول عند الأشخاص المترمين، ومن الواضح بأنها أقل كلفة من المعالجة الدوائية. لقد أظهر العديد من الدراسات للأسف بأنه على مدى أي فترة زمنية هامة (مثلاً سنة واحدة) من النظام الغذائي لم تمتلك تأثيراً هاماً سريرياً على كوليستيرول الدم؛ إن الانتظار حتى يؤثر النظام الغذائي غالباً ما ينتج عنه فقد متابعة المرضى في المستشفى بعد احتشاء عضل القلب الأولي. لقد هارنت البيئة القادمة من دراسة³ WOSCOPS عند 6590 رجلاً تتراوح أعمارهم ما بين 50 - 70 مع كوليستيرول 4 - 6 ميلي مول/ لتر، بين البرافاستاتين 40 ميلي غرام يومياً والغفل Placebo؛ إذ أنقص البرافاستاتين Pravastatin مرض القلب التاجي (الحوادث الميتة وغير الميتة) بسببة 31%. يقدر المؤلفون بأن معالجة 1000 من هؤلاء الأشخاص كل عام سوف يقي من 20 احتشاء عضلياً قلوبياً. إن الفلق حول احتمال أن الوقاية الأولية لها نتيجة ضائرة (لأن إنقاص الكوليستيرول يزيد من اختطار السرطان أو الوفيات العنيفة) قد استبعدت من خلال نتائج عدد من التحارب.

يتأثر قرار تقديم التوقية الأولية للمريض باختطار مطلق على نحو فردي، بالاختطارات المحتملة من المعالجة بالاستاتينات statins وتكلفتها على مقدم الرعاية الصحية health provider. ولما كانت الاستاتينات statins تمتلك سجلاً مأموناً safety record، فسوف تتراد التكلفة بحسب القرار المتخذ لمعالجة المستويات الأخفض من الاختطار المطلق. تقترح التوصيات الحالية في المملكة المتحدة معالجة 30% على الأقل من المرضى الذين لديهم اختطار حدوث المرض القلبي التاجي على مدى 10 سنوات، والتطلع إلى معالجة 15% على مدى 10 سنوات من الاختطار إذا سمحت الموارد. ينشأ عن العدد الضخم من المرضى الإضافيين المكتنفين بالمعالجة في المستوى الأخفض قضايا حول التمويل والموارد (لكن ليس

حول تكلفة - الفعالية للمعالجة التي تكون واضحة).

حُسِبَ computed الاختطار المطلق لمرض القلب التاجي باستعمال معادلات الاختطار risk equations المبينة على الدراسة الأثرية⁴ cohort لفرامسهم Framingham cohort؛ إذ يعنسي ذلك بالواقع استشارة مخطط بسيط مُرْمَر باللون مُسلح بمعطيات حول المريض تتضمن العمر، الجنس، حالات التدخين، المعالجة التمهيدية لضغط الدم إجمالي كوليستيرول البلازما و كوليستيرول LDL، وحضور السكري⁴ أو عيابه.

التدبير العلاجي Management قد يجري كما يلي:

1. أولاً يجب معالجة أي اضطراب طبي قد يسبب فرط شحميات الدم، مثل السكري، قصور الغدة الدرقية.

2. إحكام النظام الغذائي. يطبق ما يلي عند جميع المرضى:

- يجب إنقاص مدخول الكالوري caloric intake عند المصابين بفرط الوزن، حتى يعودوا إلى الوزن الذي تلائم طولهم (أي منسب كتلة الجسم body mass index) ولكن العاية الأولية هي إنقاص وزن الجسم 10% بأسلوب مرن (راجع التحكم بالشهية الفصل 35)، تفترض هذه التلقائية إنقاص المدخول من الكحول وإجمالي الدهون (ولا سيما الحيوانية). قد يستجيب ارتفاع تركيز ثلاثي غليسريد بدرجة جيدة ولاسيما بالامتناع عن الكحول.

- أما الأشخاص الذين يفشلون بتحصيل إنقاص كاف للوزن أو الأشخاص الذين يكون وزهم مثالياً فينعي لهم إنقاص مدخولهم من الدهن؛ أي الدهون العديدة والأحادية اللاإشباع poly-and monounsaturated fats أو الزيوت التي قد تؤخذ جزئياً كبديل لإنقاص الدهون الحيوانية. يعدّ إنقاص كوليستيرول القوي عنصراً قليل الأهمية من النظام الغذائي، ولكن يجب اجتناب ملح البيض egg yolks، ويجب إضافة Benecol و Flora

⁴ يمكن استعراض برنامج الاختطار القيسي (بشكل فعلي برنامج جدول من إكسيل Excel) ومعطيات تقييم الاختطار من موقع ويب جمعية القلب البريطانية BHS: <http://bvp.ac.uk/bhsinfo>. قد يوجد أيضاً في كتب الرصمات البريطانية British National Formulary.

³ WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study. Sherpherd J et al 1995 Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. New England Journal of Medicine 333. 1301-1307

- يستحيب فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي على نحو أفضل لتعديل النظام الغذائي وإنقاص الوزن معاً (كما سبق) مع إعطاء الفيربات؛ قد يضاف حمض النيكوتينيك.
- يجب أن يعالج فرط شحميات الدم المشترك العائلي بتعديل النظام الغذائي وإنقاص الوزن معاً (كما سبق) مع استعمال أحد الستاتينات statin؛ قد يضاف حمض النيكوتينيك و/أو الفيربات في الحالات المقاومة.
- مرض نزع البقاوة (بقاوة فرط شحميات الدم) يستحيب لتعديل النظام الغذائي وإنقاص الوزن (كما سبق)، والفيربات؛ قد يضاف حمض النيكوتينيك و/أو أحد الستاتينات Statin عندما تفشل الاستجابة.
- يعالج فرط كوليستيرول الدم العائلي أو الجينيائي polygenic بتعديل النظام الغذائي وبأحد الستاتينات statin؛ قد يضاف الراتين المبادل للصواعد و/أو الفيربات و/أو حمض النيكوتينيك.
- قد يستحيب نقص بروتينات الدم الألفي العائلي للتمرين، فقدان الوزن، وحمض النيكوتينيك؛ قد يُضاف الفيربات و/أو الستاتين statin من أجل التأثير الراجع القليل للبروتين الشحمي المرتفع الكثافة HDL ولكنه يُضاف على نحو أولي لخفض ثلاثي الغليسريد والبروتين الشحمي المنخفض الكثافة LDL.

الأدوية المستعملة في المعالجة

Drugs used in treatment

الستاتينات STATINS

تُحصر هذه العوامل الإنزيم مُحدِّد السرعة rate-limiting لأجل تخليق الكوليستيرول داخلي المنشأ، أي مُختزلة الهيدروكسي ميثيل غلوتاريل ثيم الإنزيم A (HMG CoA) reductase. ينتج عن ذلك زيادة تخليق مُستَقْبَلَات LDL- (تنظم صاعد) في الكبد وازدياد تصفية LDL من الدوران؛

ينخفض الكوليستيرول الإجمالي و كوليستيرول-LDL ويحقق التأثير الأعظمي بعد شهر واحد من البدء بالمعالجة. تسبب جميع الستاتينات Statins إنقاصاً معتمداً على الجرعة في إجمالي كوليستيرول-LDL على الرغم من وجود فروق في النجاعة العلاجية للستاتينات Statins؛ فمثلاً، ينخفض كوليستيرول-LDL في الجرعات البدئية وسطياً 17% بالفلوفاستاتين fluvastatin (20 ميلي غرام/ يومياً)، وحوالي 28% بالسيمفاستاتين Simvastatin (10 ميلي غرام/يوم) وحوالي 38% بالأتورفاستاتين atorvastatin (10 ميلي غرام يومياً). أما في الجرعات الأعلى، فقد ينقص كوليستيرول-LDL حوالي 50% باستعمال الأتورفاستاتين Atorvastatin 80 ميلي غرام/يوم أو السيمفاستاتين Simvastatin 80 ميلي غرام/يوم. تكون تأثيرات Pravastatin مشابهة. لا يوجد تحمل للإعطاء المستمر للستاتينات Statin، وتعد الستاتينات Statins ذات فعالية أقوى قليلاً بسبب النظم اليوماوي Circadian rhythm لتخليق مُستَقْبَلَة LDL، إذا أعطيت مساءً بدلاً من إعطائها في الصباح. إن نجاعة الستاتينات Statins في التوقية الأولية والثانوية من فرط كوليستيرول الدم قد تكون بحسب تأثير الصنف، مع أن الدراسات ذات النتائج المديدة الزمن قد فرقت بين الأدوية. لا توجد بحسب المعلومات الحالية ميزات أو مساوئ واضحة بين مختلف الستاتينات statins، يتأثر كثيراً اختيار العامل الذي يرجى منه تحصيل مستويات³ كوليستيرول إجمالية أو كوليستيرول LDL بالتكلفة النسبية، والجرعة المحتملة التي تحقق الهدف. (راجع دراسة تحسين القلب الهامش 28، الفصل 23).

تمتص الستاتينات على نحو جيد بعد إعطائها الفموي، وتستقلب في الكبد وهي جيدة التحمل، يُعدّ التأثير الضائر عابراً وعادة ما كون شلوكاً صعباً في اختبارات وظائف الكبد عند 1% من المرضى. قلماً يحدث ارتفاع إنزيمات العضلات عدم الأعراض (كرياتين فوسفوكيناز، CPK) والتهاب العضلات⁵ (مع إزعاج عضلي معمم)، ولكنه يكون

⁵ حدث التهاب العضل عند 30 مريضاً (29 شاهداً) وحدث انحلال الريدات Rhabdomyolysis عند مريضين (2 شاهد) وذلك في دراسة على

المخلوط. (ارتفاع الكوليستيرول مع ثلاثي الغليسريد) ولكن قد تستحسن في غرط كوليستيرول الدم، إما وحدها أو مع الراتينات المبدلة للصواعد أو مع الستاتينات (بحرص). ثمة بيئة على اختلاف الناحية بين هذه الأدوية بخفضها للكوليستيرول وفي التأثيرات النافعة الإضافية، مثل إنقاصها لتركيز الفيريونجين الدموي واليورات؛ لم تعرف بعد الأهمية السريرية لهذه الفروق.

تمتص مشتقات حمض الفيريك جيداً من السبيل المعدي المعوي، ترتبط على نحو بارز مع بروتينات البلازما وتفرغ على نحو رئيسي من الكلية دون تبدل أو كمستقلبات. يمنع استعمالها عند وجود اختلال وخيم في الوظيفة الكبدية أو الكلية (ولكن استعمل الجيمفبروزيل Gemfibrozil عند المصابين باليوريمية والمتلازمة الكلالية دون أن يُفاقم تدهور الوظيفة الكلوية). قلماً نحرص مشتقات حمض الفيريك متلازمة شبيهة بالتهاب العضلات؛ ويكون الاختطار أكبر عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية العسيرة، وعند الذين يتناولون الستاتينات statins. تُعزز الفيريات من تأثير مضادات التخثر الفموية عند إعطاء المشترك معها.

الراتينات المبدلة للأيونات (المواد الحاجزة

للحمض الصفراوي)

Anion-exchange resins (bile acid sequestrants)

الكوليستيرامين Cholestyramine: هو راتين⁸ مبادل للأيونات فموي، يرتبط مع الأحماض الصفراوية في الأمعاء. تشكل الأحماض الصفراوية من الكوليستيرول في الكبد، تمر إلى الأمعاء عبر الصفراء ويعاد امتصاص قسم كبير منها في اللغائفي Ileum النهائي. إن تجميعة pool الحمض الصفراوي الإجمالية 3 - 5 غرامات فقط، لكن يحدث عود الدوران المعوي الكبدي enterohepatic recycling حوالي 5 - 10 مرات في اليوم؛ يؤتسى إلى الأمعاء كل 24 ساعة حوالي 30

⁸ تتألف الراتينات من تكتل جزيئات كبيرة محملة بشحاحات إيجابية ثالثة ولذا ترتبط مع أيونات ions مشحونة سلباً (أيونات Anions).

أكثر تواتراً عندما تشترك الستاتينات statins مع أدوية أخرى مضادة لفرط شحميات الدم مثل الفيريات وحمض النيكوتينيك، يجب أن يستشير المرضى حول التهاب العضلات عند الإعطاء المشترك لهذه الأدوية. يروج التهاب العضلات أكثر عندما تعطى أيضاً هذه الأدوية مع مثبط البروتياز المضاد للعروس الغوز الماسخي البشري HIV، ومع الأدوية التسي تتداخل مع استقلاب الستاتينات، مثل السيكلوسبورين Cyclosporin.

مشتقات حمض الفيريك (الفيريات)

FIBRIC ACID DERIVATIVES (FIBRATES)

يتضمن هذا الصنف bezafibrate و ciprofibrate و fen-fen- Clofibrate، وهو متروك الآن. تشبه الأدوية جزئياً حموض الدهنية القصيرة السلسلة وتزيد من تأكسد هذه الحموض في الكبد والعضلات. في الكبد، ينخفض إفراز البروتين الشحمي الغني بثلاثي الغليسريد، في العضلات، يزداد نشاط ليباز البروتين الشحمي ويزداد قبط الحمض الدهني fatty acid من البلازما. تعمل الفيريات من خلال عامل الانتساخ النووي (PPARα) الذي ينظم على نحو مساعد تعبير up-regulates expression كوليستيرول-LDL وحيث صميم البروتين الشحمي A - 1، وينظم على نحو أدسى التعبير down-regulates expression عن الجين صميم البروتين C - 11. تكون النتيجة انحطاط ثلاثي غليسريد في البلازما 20 - 30% والكوليستيرول 10 - 15%؛ مع ارتفاع كوليستيرول HDL المُحصّن. يسهم الأثر الأخير مع الجيمفبروزيل gemfibrozil بإنقاص احتشاء عضل القلب غير المميت كما في دراسة القلب "Helsinki" وتجارب⁷ VA-HIT الحديثة. تعد الفيريات الأدوية المختارة من أجل فرط شحميات الدم

30641 مريضاً في 5 تجارب كبيرة على الستاتينات (كان كريتينس كيناز المصل أكبر بعشر مرات من الطبيعي) Farmar J A 2001 Lancet 358: 1383 - 1385.

⁶ Frick M H et al 1987 New England Journal of Medicine 317: 1237 - 1245.

⁷ Rubins H B et al 1999 New England Journal of Medicine 341: 410 - 418.

بيغ flushing الجلد (يمكن الوقاية منه بجرعة منخفضة من الأسبرين) وانزعاج معددي معوي؛ وقد يتناقص عدم الارتياح بالزيادة التدريجية للجرعة الفموية لمدة 6 أسابيع وقد يتطور التحمل مع الزمن. وثمة اضطراب رئيسي نادر في الوظيفة الكبدية.

اسيبيموكس Acipimox ذو تحمل أفضل من حمض النيكوتينيك، يمتلك مدة فعل أطول ولكنه أقل فعالية. وبأسلوب غير شبيه بحمض النيكوتينيك، فهو لا ينقص من المستويات الدورية للبروتين الشحمي $LDL(a)$ ، قد يسهم الانخفاض المعتدل (الذي يمكن تحصيله بحمض النيكوتينيك) بالتحسين الإجمالي ضد مضاعفات العصيدة *atheroma*.

أدوية أخرى OTHER DRUGS

أسيتات التوكوفيرول - ألفا (الفيتامين E) Alpha-
tochopheral acetate لا يمتلك تأثيراً على المستويات الشحمية ولكن لديه القدرة كمضاد تأكسد *antioxidant*. تشير البينة على أن أكسدة *LDL* تعد خطوة أساسية في تطور العصيدة لذا يتركز الاهتمام على الدور الداخلي المنشأ أو الدور العلاجي للفيتامين E في الوقاية من العصيدة. لقد وُجد بأن تركيز الفيتامين E كان ناقصاً في كل من الدم والدهن (الفيتامين E هو فيتامين ذوّاب بالدهن) عند سكان البلدان ذوي الانتشار العالي لمرض القلب الإقفاري، وعند المرضى (ضمن هذه البلدان) الذين يطورون مرضاً قلبياً إقفارياً. أما الجرعة العالية فقد أنقصت إلى النصف من احتطار احتشاء عضل القلب عند 2000 مصاب بالدخبة مع تصوير وعائي⁹ ناجي إيجابي. لكن فشلت أغلب الدراسات في تأكيد هذه الموجودات ولا يوجد استطباب في الوقت الحاضر لوصف ألفا-توكوفيرول في المعالجة أو الوقاية من التصلب العصيدي.

20 غرام من الحمض الصفراوي وسطياً. تفقد الأحماض الصفراوية المرتبطة مع الكوليستيرامين في البراز وينبه نفاذ بجمعية الحمض الصفراوي تحويل الكوليستيرول إلى حمض صفراوي؛ تكون النتيجة انخفاض الكوليستيرول داخل الخلوي من الخلايا الكبدية، وازدياد (التنظيم الأعلى) كل من مُستقبَلات *LDL* وتخليق الكوليستيرول. يمتلك المشكل *former* تأثيراً سائداً على كوليستيرول *LDL*، الذي يخفضه بحوالي 20 - 25%. يوجد عند العديد من المرضى بعض المعاوضة الزائدة في إنتاج ثلاثي الغليسريد الكبدية، لذا قد تستعمل الراتيبات المبادلة للأنيونات كخط أولي من أجل فرط كوليستيرول الدم لكن لا تستعمل بوجود فرط هام في ثلاثي غليسريدات الدم، إذ قد تتفاقم الحالة عند هؤلاء المرضى. يؤخذ المسحوق ممزوجاً مع الماء أو عصير البرتقال، ويُرجّ في وعاء مغلق.

يعاني حوالي نصف المرضى الذين يتناولون الكوليستيرامين من الإمساك ويشتكى بعضهم من القهم أي قلة الشهية، امتلاء البطن والإسهال أحياناً، تتعلق هذه التأثيرات بالجرعة التي قد تُحدد أو تمنع استعمالها. يجب أن تتناول الأدوية مثل الوارفارين، الديجوكسين، التيازيدات المدرة للبول، الفينوباربيتون والهرمونات الدرقية قبل ساعة أو بعد أربع ساعات من أخذ الكوليستيرامين، بسبب ربط الكوليستيرامين للأنيونات ولإجتباب حلال امتصاص هذه الأدوية.

الكوليستيپول *Colestipol* يشابه مع الكوليستيرامين.

حمض النيكوتينيك ومشتقاته

Nicotinic acid and derivatives

يفعل حمض النيكوتينيك كعامل مضاد لحل الشحميات *antilipolytic* في السيج الشحمي، إذ ينقص إمداد الأحماض الشحمية الحرة، ولذا ينقص من توافر الركيزة من أجل تخليق ثلاثي الغليسريد الكبدية وينقص من إفراز *VLDL*. يخفض الحمض النيكوتيني تراكيز ثلاثي الغليسريد والكوليستيرول، ويرفع تراكيز كوليستيرول *HDL*. يحدث على نحو شائع

⁹ Stephens N G et al 1996 Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge heart antioxidant study. *Lancet* 347: 781 - 786

القموي، مع أن الكوليستيرول LDL قد يرتفع. ثمة تصاحب في حمل الطاقة اليومي بحوالي 90 كالوري.

أورليستات Orlistat، هو عامل منقوص للوزن، يخفض سكر الدم عند السكرين لدرجة تتوافق مع فقد الوزن، ويحسن من فرط شحميات الدم إلى مدى أكبر من المتوقع (راجع الخلاصة في الفصل 35). وبما أنه مثبط لليباز Lipase inhibitor فهناك اختطار من إسهال دهني وسوء امتصاص الفيتامينات الدوائية بالدهن A ، D و E.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Caro J et al 1997 The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. *British Medical Journal* 315: 1577-1582.
- Hooper L et al 2001 Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *British Medical Journal* 322: 757-763
- Jönsson B 2001 Economics of drug treatment: for which patients is it cost-effective to lower cholesterol? *Lancet* 358: 1251
- Knopp R H 1999 Drug treatment of lipid disorders. *New England Journal of Medicine* 341: 498-511
- Mansell P, Reckless J P D 1991 Garlic. *British Medical Journal* 303: 379
- Oliver M F 2000 Cholesterol and strokes. *British Medical Journal* 320: 459-460
- Primatesta P, Poulter N 2000 Lipid concentrations and the use of lipid lowering drugs: evidence from a national cross sectional study. *British Medical Journal* 321: 1322-1325
- Sacks F M, Pfeffer M A, Moye L A et al 1996 The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New England Journal of Medicine* 335: 1001-1009
- White H D et al 2000 Pravastatin therapy and the risk of stroke. *New England Journal of Medicine* 343: 317-326

الملخص

- يحد فرط كوليستيرول الدم الأكثر شيوعاً والأهم من بين فرط شحميات الدم، الذي يحد أحد عوامل الاختطار الرئيسية لمرض القلب التاجي.
- تعمل معظم المعالجات على إنقاص التركيز داخل الخلوي للكوليستيرول في الخلايا الكبدية، مما يؤدي لزيادة معاوض في مُستقبلات البروتين الشحمي الخفيض الكثافة (LDL) على سطوح الخلايا الكبدية، ويزداد قبط الجسيمات الغنية بكوليستيرول LDL- من مجرى الدم.
- إن الستاتينات هي الأدوية الأكثر فعالية، إذ تثبط مرحلة تحديد سرعة rate-limiting تخليق الكوليستيرول.
- قد يتطلب عوامل إضافية من أجل فرط شحميات الدم الوخيم أو المختلط.
- تظهر نتائج التجارب على هذه الأدوية، ما يلي: تشارك إنقاص كوليستيرول الدم 20-30% مع إنقاص اختطار مرض القلب التاجي بحوالي 35-45%.
- إن دواعي استعمالها الرئيسي هي عند المصابين بارتفاع خفيف في الكوليستيرول (< 5 ميلي مول/ لتر) بعد احتشاء عضل القلب أو بعد أي حادث وعائي كبير، عند المصابين بفرط كوليستيرول الدم الوراثي والمرضى المعرضين من مرض قلبي تاجي مطلق عام، ولا سيما بوجود تاريخ عائلي لمرض قلبي تاجي مُتكرر premature CHD.

ثلاثي غليسريدات البحرية - أوميغا 3-Omega-3 marine triglycerides (Maxepa) تحتوي على طلائع ثلاثي غليسريد لأحد حمضين شحميين اثنين من الأحماض عديدة الإلشباع (حمض eicosapentaenoic، وحمض docosahexaenoic) المشتقة من زيت السمك. ليس لها دور في معالجة فرط كوليستيرول الدم. قد يستجيب بعض المصابين بفرط ثلاثي غليسريدات الدم المعتدل والوخيم بالاستعمال

الكلىة والسبيل البولي التناسلي Kidney and genitourinary tract

إفراغ البول والدوائ. يتضمن هذا التعريف الواسع مواداً غير شائعة ويعتقد بأنها مُدِرّات بولية مثل الماء water. يجب على المُدِرّ البولي لكي يكون معيلاً من الناحية العلاجية أن يزيد مُخَرَج الصوديوم بالإضافة للماء، حيث تكون المُدِرّات البولية مطلوبة لسرع سوائل الوذمة، المولفة من الماء والدوائ solutes، التي يكون فيها الصوديوم هاماً جداً. تعدّ مدرّات البول من بين الأدوية الشائعة المستعملة، ربما بسبب الميزات التطورية لاحتباس الصوديوم التي جعلت جبهة المسنين بدون آليات مُفَقَّدة للملح للحصول على الفعالية.

ينتج الجسم في كل يوم 180 لترًا من الرشاحة الكبيبية التي تعدل من خلال مرورها في النبيات الكلوية ليظهر 1.5 لتر من البول. لذا فإن إنقاص 1% من عودة امتصاص السائل النبيبي سوف يضاعف نتاج البول. تمتلك الأدوية التي تؤثر على النبيب الكلوي نطاقاً جديراً بالحسبان لتبدل من توازن السوائل والكهارل. تعدّ الأنيونات Anions العضوية أكثر المُدِرّات المفيدة سريراً إذ تنتقل مباشرة من الدم إلى السائل النبيبي. يصف المختصر التالي وظيفة النبيب الكلوي tubular مع مرجعية خاصة لنقل الصوديوم والذي سوف يساعد في شرح مكان فعل الأدوية المُدِرّة للبول وأسلوب ذلك؛ يجب أن تقرأ مع المرجعية (الشكل 1.26).

مَقَرّات الفعل وطرزّه

SITES AND MODES OF ACTION

النبيب المكلف الدائري Proximal convoluted tubule

يتم النقل المعال لحوالي 65% من الصوديوم المرتشح من

الملخص

تؤلف الكلتيان 0.5% من وزن الجسم فقط، مع ذلك فهما يستقبلان 25% من نتاج القلب. تمتلك الأنوية التي تؤثر على الوظيفة الكلوية دوراً هاماً في الفضل القلبي وفرط ضغط الدم. يجب مراعاة المرض الكلوي عند وصف الأدوية التي تطلع عن طريق الكلتيين.

- الأدوية المُدِرّة للبول: مَقَرّات فعلها وطرزّه، تصنيفها، التأثيرات الضائرة واستعمالها في الحالات القلبية، والكبدية الكلوية والحالات الأخرى
- مثبطات الأنهيدراز للكربونية
- الرلتينات المبادلة للكاتيونات واستعمالها
- تبدل باهام البول
- الأدوية والكلية
- التأثيرات الضائرة
- الأدوية المحرّضة لمرض الكلوية: بالتأثيرات المباشرة وغير المباشرة الكيميائية الحيوية وبالتأثيرات المناعية
- وصف العلاج في المرض الكلوي: تصحيح الجرعة بحسب ميراث الدواء وبحسب درجة لعلّة الكلوية
- التحصني الكلوي وتكبيره العلاجي
- النظام الفارماكولوجية للتبول
- فرط التنسج للبروستاتسي الحميد.
- خلل النموظ الوظيفي

الأنوية المُدِرّة للبول Diuretic drugs

(راجع الفصل 23)

تعريف Definition. المُدِرّ البولي هو أي مادة تزيد من

لمعة النيبب الدانسي بوساطة مضخة الصوديوم (Na^+/K^+ ATPase). يختص الكلوريد بأسلوب منفعل، مرافقاً للصوديوم؛ تُمتص البيكربونات أيضاً من خلال فعل الأهدراز الكربونية. يزيد زيجان هذه الدواب عود امتصاص الماء المتسق الضغط التناضحي. iso - osmotic reabsorption، مما ينتج عنه عودة أكثر من 70% من الرشاحة Filtrate الكبيبية إلى الدم من هذا القسم من الكلْيُون nephron (الوحدة الكلوية). وُصفت ظاهرة النيبب الكلوي الدانسي "كمتسرب leaky" بسبب النفوذية الحرة للماء وعدد من الدواب. تعدُّ مُدِرَات البول التناضحية osmotic diuretics مثل المانيتول mannitol ذوات لا يُعاد امتصاصها في النيبب الدانسي (المقر 1 الشكل 1.26) ولذا يحتبس الماء في السائل النيببي. يتضمن أثرها زيادة فقدان الماء بدلاً من الصوديوم، وهذا يعكس استعمالها الخاص لانقاص الضغط داخل القحف والضغط في ماطن العين ولم يتبين مشاركتها مع التحميل المفرط للصوديوم.

عروة هنلي Loop of Henle

عندما يصل السائل النيببي إلى عروة هنلي يعاد امتصاص 25% من الصوديوم المرتشح. ثمة مجموعتان من الكلْيُونات nephrones هما: كليونات ذات عرى قصيرة short loop محدودة في القشر cortex، وكليونات مجاورة لبية ثملت عرى طويلة long loop سفد إلى الأجزاء الداخلية من اللب medulla وتُعنسى على نحو رئيسي بحفظ الماء؛ ترجع المناقشة التابعة إلى الأخير. تُفهم التبدلات الفيزيولوجية على نحو أفضل بالنظر أولاً إلى أن الطرف الصاعد ascending limb. في القطعة الثخينة (المقر 2 الشكل 1.26)، ينقل الصوديوم والكلوريد من السائل النيببي إلى السائل الخلالي interstitial fluid بوساطة ثلاثة من أجهزة النقل المشتركة Co- trans- porter system (مثل $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$) التي تُساق driven بوساطة مضخة الصوديوم. إذ تكون الظهارة النيببية محكمة هنا أي غير نفوذة للماء، فيصبح السائل النيببي مخففاً dilute ويصبح السائل الخلالي مفرط التوتر hypertonic، ويصبح

السائل في الطرف البازل descending limb الذي يكون نفوذاً للماء ذو تركيز أكبر عندما يقترب من ذروة العروة، لأن السائل الخلالي المفرط التوتر يسحب الماء خارج هذا الطرف من النيبب. تمنح البنية الدبوسية hairpin structure للعروة في هذا الطرف خاصّة التيار المعاكس لتضاعف multiplier countercurrent كما هو في النقل الفاعل لأيونات، إذ إن التبدل الصغير في الأوسمولالية الجانبية عبر الظهارة النيببية يتحول إلى مدرج تناضحي عمودي حاد. يكون الضغط التناضحي العالي في اللب الخلالي مُستقراً بوساطة الأوعية المستقيمة vasa recta الصاعدة والبالزة، توضع الأوعية الدموية الطويلة الشعيرية الشخية بالقرب من عروة هنلي وتُفعل كمبادلات للتيار المعاكس، من أجل تلقي الدم الداخل الصوديوم من الدم الخارج². يعمل الفوروسميد furosemide (furosemide) والبوميتانيد bumetanide، والبيرتانيد per-tanide والتوراسيميد وحمض الإشاكرينيك على نحو رئيسي على المقر الثاني (site2) بتثبيط جملة نقل الشوارد الثلاثة، لذا تمنع عود امتصاص أيون الصوديوم وتخفض المدرج التناضحي osmotic gradient بين القشر واللب؛ ينتج عن ذلك تشكل حجوم كبيرة من البول المخفف dilute urine. تدعى هذه الأدوية مُدِرَات البول العروية loop diuretics.

عندما يعاد دخول الطرف الصاعد من هنلي في القشر الكوي، يستمر نزاع الصوديوم من السائل النيببي بوساطة مضخة الصوديوم، تترافق الكهربائية الراكدة electrostatically بالكلوريد. تدخل هاتين الأيوناتين في النسيج الخلالي (المقر 3) حيث تُنزع بسرعة بسبب الحريان الدموي القشري العالي وبسبب عدم وجود أوعية مستقيمة؛ يصبح البول نتيجة ذلك أكثر تخفيفاً dilute. تفعل الفيزيولات على نحو رئيسي في قطعة

² تُعد آلية التيار المعاكس التبادلي مهلة الفهم (في هذه احالة من أجل الحرارة) حيث أن التطور العابرة للمناخ البارد cold climates تحمل أورده ذات دم بارد من قديمها مروراً بجانب الشرايين التي تحمل دماً دافئاً من جسمها حيث يجري تبادل الحرارة. يتفق القدماء بالنتيجة دماً ذا حرارة أخفض من حراره الجسم (وهذا ليس هاماً) وغالباً ما يكون الدم من القدمين بارداً جداً، يُفهم قبل دعوته للجسم، يُحافظ بسهولة على الحرارة الداخلية. يُعد المبدأ نفسه من أجل مُحاطة لب الكلية على حرط التوتر

¹ تمتلك القنادس beavers التي تسكن الموائل habitat المائية عرى قصيرة، بينما يمتلك الجرذ الصحراوي عرى طويلة.

التخفيف القشرية من الطرف الصاعد، فتحول دون عود امتصاص الصوديوم فهي تثبط النقل المشترك لكلوريد الصوديوم NaCl (تدعى NCCT).

التبيب المتلف القلبي والقناة الجامعة

Distal convoluted tubule and collecting duct

يجري تبادل أيونات الصوديوم في النيب القاصي (المقر 4)، مع أيونات البوتاسيوم والهيدروجين. تنقل أيونات الصوديوم عبر قناة الصوديوم الظهارية (تدعى ENaC)، التي تنبه بالألدوستيرون. تثبط مُستقبلة الألدوستيرون بالسبيرونولاكتون *spironolactone* المناهض التنافسي للمستقبلة، بينما تثبط قناة الصوديوم بالأميلوريد *Amiloride* والرياسرين *Tritamterene*. تعد هذه المُدَرَّات البولية الثلاثة مُوفِّرة للبوتاسيوم potassium sparing لأن البوتاسيوم ينقل في حالته الطبيعية إلى اللعنة النيبية حسب المدرج الكهركيميائي المحدث بعد امتصاص الصوديوم. تسبب جميع المُدَرَّات البولية الأخرى، المؤثرة على المقر الرابع، فقدان البوتاسيوم بسبب ازدياد تحميل الصوديوم في قناة الصوديوم الظهارية ENaC، ولذلك يزداد تبادل صوديوم/بوتاسيوم. تعد المُدَرَّات البولية المُوفِّرة للبوتاسيوم مُدَرَّات بولية ضعيفة لأن المقر الرابع site 4 مسؤول في الحالة الطبيعية "فقط" عن حوالي 5% من عود امتصاص الصوديوم، وتسبب عادة فقداناً لصوديوم أقل من الثيازيدات ومُدَرَّات البول العروية. يطور المصابون بشذوذات جينية *genetic abnormalities* ضعافاً ملحيّاً وحيماً أو فرط ضغط الدم، واعتماداً على الظفرة التي تسبب فقدان نشاط القناة أو اكتسابها على التوالي. رغم أن قناة الصوديوم الظهارية ENaC لا تمتلك القدرة الواضحة من أجل إعاضة فقدان الصوديوم الكبير الناتج مثلاً عن استعمال مدر البول العروية، فإنها تُعد المقر الرئيسي للتحكم الفيزيولوجي (عن طريق الألدوستيرون) بفقدان الصوديوم. إن السبب في كون الأميلوريد والتريامترين مُدَرَّات بولية ضعيفة ناتج جزئياً عن تنافسهما مع الصوديوم للارتباط مع قناة الصوديوم الظهارية، ولذا يكونان فعالين فقط عندما يكون مدخول الصوديوم منخفضاً.

تعود القناة الجامعة للأسفل نحو اللب لتصل إلى الحليمة، لذا تمر من خلال مدرج الضغط التناضحي الزائد الذي يحمل لسحب الماء إلى خارج السائل الأنوبيسي. يكون التركيز النهائي للبول تحت تأثير الهرمون المضاد لإدرار البول (ADH) الذي يتجلى فعله بجعل القناة الجامعة نفوذة للماء، ويبقى الماء في القناة الجامعة في حال غيابه، بسبب الإيثانول *Ethanol* إدراراً بولياً من خلال تثبيط إطلاق (ADH) من الغدة المحامية الخلفية.

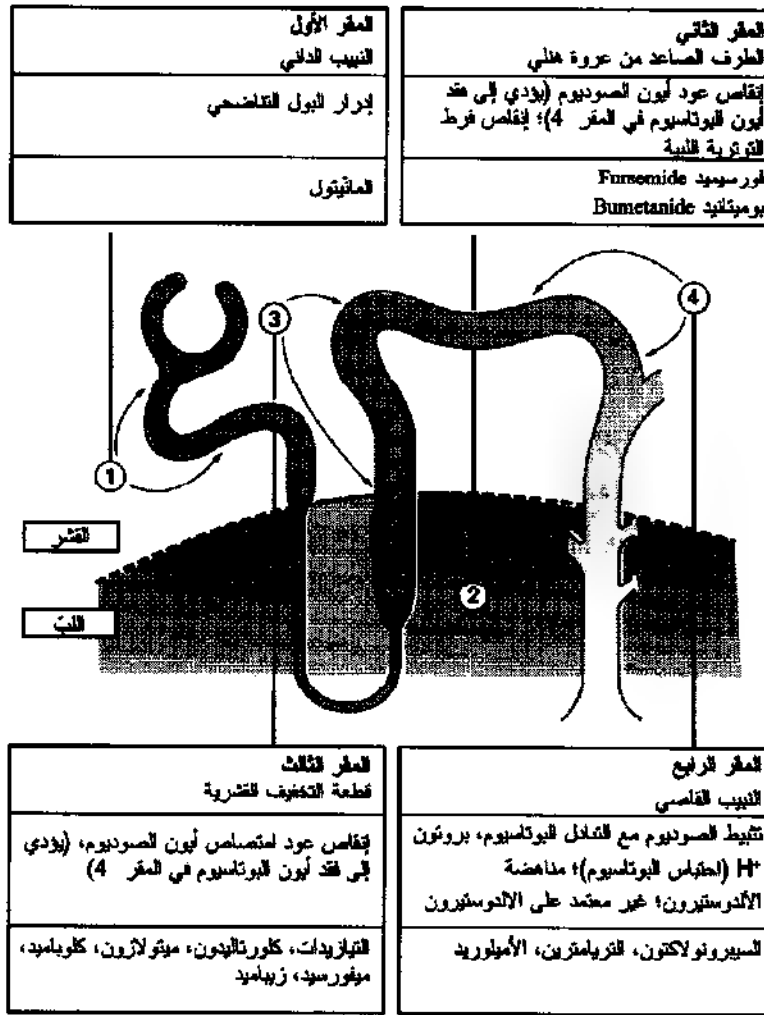
يمكن تحصيل إدرار البول أيضاً بآليات خارجية، بزيادة نتاج القلب وازدياد جريان الدم الكلوي، كما هو الحال في الدوبوتامين (Dobutamine) والدوبامين (Dopamine).

التصنيف CLASSIFICATION

يمكن إنغاز الحاجة العظمى لسرع الماء والملح لأي دواء حسب مقر فعله، ومن الملائم سريرياً ترتيب المُدَرَّات البولية بحسب قدرتها المُدرة للصوديوم *natruiuretic*، كما سيعرض لاحقاً. ترجع النسب المثوية المقبسة في هذا الترتيب للإفراغ الجزأ الأعلى للصوديوم المرتشح إلى حالات مصوطة بعناية، ويجب أن لا تؤخذ لتمثيل وسطي الصوديوم المجرأ fractional sodium المفقود خلال الاستعمال السريري.

النجاعة العالية High efficacy

يمكن أن يُفْرِغ الفوروسيميد *furosemide* ومُدَرَّات البول العروية الأخرى حوالي 25% من الصوديوم المرتشح. يؤدي فعلها إلى اختلال قدرة آلية تركيز البول في عروة هنلي مما يمنحها نجاعة أعلى مقارنة مع الأدوية التي تفعل نسبياً على القشر الناقص التوتر (راجع ما سيأتي). تتوافق الزيادة المبرقية في الجرعة مع ازدياد إدرار البول فهي تملك سقفاً عالياً *high ceiling* من التأثير، وبالفعل فهي ناحية إذ إن المعالجة المفرطة *overtreatment* تسبب تخفيف المريض بسهولة. تبقى مُدَرَّات البول العروية فعالة في معدلات الترشيح الكبيبي الأدنى من 10 ميلي لتر/دقيقة (الطبيعي 120 ميلي لتر/دقيقة).



الشكل 1.26: مقرات أفعال الأدوية المدرة لبول.

للبوتاسيوم، إفراغ حوالي 5% من الصوديوم المرتشح. تشترك بأسلوب مفيد مع المدرات البولية الأكثر نجاعة للوقاية من فقدان البوتاسيوم الذي قد تسببه المدرات البولية الأخرى. تقع المدرات البولية التناضحية، مثل المانيتول mannitol أيضا ضمن هذه الفئة.

المدرات البولية الفردية

Individual diuretics

مدرات البول (العروة) العالية النجاعة

HIGH EFFICACY (LOOP) DIURETICS

الفوروسيميد (furosemide)

يفعل الفوروسيميد (لازيكس lasix) على القسم الشخين

النجاعة المعتدلة Moderate efficacy

تسبب عائلة التيازيد التي تتضمن البندروفلوازيد bendroflumethiazide (بندروفلوميثيازيد)، والكلورتاليدون، الكلوباميد، الإنداباميد، الميفروسيميد، الميتولازون والزياميد إفراغ 5 - 10% من صوديوم التحميل المرتشح filtered sodium load. إن زيادة الجرعة قليلاً لا ينتج عنها إدرار بولي إضافي، لأنها تملك "سقفًا منخفضًا low ceiling" من التأثير. تقلل مثل هذه الأدوية لعدم الفعالية عندما ينخفض معدل الترشيح الكبيبي لأقل من 20 ميلي لتر/دقيقة (عند الميتولازون).

النجاعة المنخفضة Low efficacy

يسبب السيرونولاكتون والأميلوريد والتريامترين الموفرة

الوريدي السريع عند المصابين بالفشل الكلوي. تنقص مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs ولا سيما الإندوميتاسين indomethacin، إدرار البول المخفض بالفوروسيميد الذي يرجح أن ينجم عن تثبيط تشكيل البروستاغلاندينات الموسعة لأوعية الكلية.

يتشابه البومتانيد (bumetanide) والبيرتانيد وحمض الإيثاكرينيك (ethacrynic acid) مع الفوروسيميد، ويُعد التوراسيميد (torasemide) مشابهاً له أيضاً، ولكن من الواضح أن فعاليته كعامل خافض لضغط الدم بالجرعات المنخفضة (2.5 - 5 ميلي غرام يومياً) (غير مُدرة للصوديوم non-natriuretic) أقل من تلك المستخدمة في الودمة (5 - 40) ميلي غرام. أما استخدام حمض الإيثاكرينيك فهو أقل إذ قد يعرض لإحداث تأثيرات ضائرة، لا سيما الغثيان والصمم deafness.

مدرات البول المعتدلة النجاعة

MODERATE EFFICACY DIURETICS

(راجع أيضاً فرط ضغط الدم، الفصل 23)

الثيازيدات Thiazides

تحمّد الثيازيدات عود امتصاص الصوديوم في المقر 3 الذي يكون دانياً proximal إلى ناحية تبادل الصوديوم - البوتاسيوم. تزيد هذه الأدوية من إفراز البوتاسيوم إلى مدى هام. تخفيض الثيازيدات ضغط الدم، على نحو بدئي نتيجة إنقاص الحجم داخل الوعاء intravascular volume وعلى نحو مزمن بإنقاص المقاومة الوعائية المحيطية. يترافق الأخير مع تناقص استجابة العضلات للمساء الوعائية لنورأدرينالين (نورأبيفرين)؛ قد تمتلك أيضاً فعلاً مباشراً على أغشية العضلات للمساء الوعائية بعلها على قناة أيونية لم تستعرف بعد unidentified.

الاستعمالات Uses. تستعمل الثيازيدات في الفشل القلبي الخفيف، وفي فرط ضغط الدم الخفيف أو في الدرجة الوحيمة من فرط ضغط الدم، بالمشاركة مع الأدوية الأخرى.

الحوائك الدوائية Pharmacokinetics. تعدّ الثيازيدات عموماً ذات امتصاص جيد عند إعطائها فموياً ويبدأ فعلها

من الطرف الصاعد لعروة هنلي (المقر 2) فتنشج التأثيرات الموصوفة سابقاً. لأن كمية أكبر من الصوديوم تولّد إلى المقر الرابع، لذا يتبادل مع البوتاسيوم مؤدياً إلى فقدان البوتاسيوم في البول ونقص بوتاسيوم الدم. يزداد فقدان المعنيزيوم والكالسيوم باستعمال الفوروسيميد إلى حوالي المدى نفسه لفصان الصوديوم؛ يستعمل تأثيره على الكالسيوم في التدبير العلاجي الإسعافي لفرط كالسيوم الدم (راجع الفصل 38).

الحوائك الدوائية Pharmacokinetics. يتخصّص الفوروسيميد جيداً من السبيل المعدي المعوي ويرتبط كثيراً مع بروتينات البلازما. وعمره النصف ساعة ويزداد إلى 10 ساعات في الفشل الكلوي.

الاستعمالات Uses: يعدّ الفوروسيميد ناجحاً جداً في تفريغ الودمة Oedema. إنّ الزيادة المترتبة في جرعة الفوروسيميد تزيد من إنتاج البول. يؤثر بعد ساعة من أخذه فموياً ويدوم إدرار البول حتى ست ساعات. قد تؤدي المعالجة المفرطة به إلى حجوم بولية هائلة ونقص حجم الدم وروعط دورانسي. يفضل إعطائه الوريدي خلال 30 دقيقة ويستطيع أن يفرّج وذمة الرئة الحادة، جزئياً من خلال فعله الموسع للأوعية الذي يتقدم إدرار البول. الملمح (feature) الهام للفوروسيميد هو نجاعته عندما يكون معدل الترشيح الكبيبي (GFR) 10 ميلي لتر/دقيقة أو أقل.

يعطى فموياً بجرعة 20 - 120 ميلي غرام يومياً، أو يعطى عضلياً أو وريدياً 20 - 40 ميلي غرام على نحو أولي. أما للاستعمال في فشل الكلية، فتمه أقراس ذات جرعة عالية خاصة بمقدار 500 ميلي غرام، ويجب تسريب محلول 250 ميلي غرام في 25 ملي لتر وريدياً بسرعة لا تتجاوز 4 ميلي غرام بالدقيقة.

التأثيرات الضائرة Adverse effects تُعد غير شائعة، وفيما عدا التأثير العلاجي المفرط (اضطراب الكهارل ونقص ضغط الدم الناتج عن انخفاض حجم البلازما) وتلك التي ذكرت في الوصف العام للمدرات البولية. تتضمن التأثيرات الضائرة غثيان، التهاب النكياس، وقلماً يحدث الصمم deafness الذي عادة ما يكون عابراً ومرتبطةً مع الحقن

• تعطى 1.25 - 2.5 ميلي غرام يومياً كخافض لضغط الدم؛ في غياب الإدرار البولي يعدّ نفاذ البوتاسيوم غير شائع سريرياً، لكن يجب فحص تركيز البوتاسيوم البلازمي عند المجموعات ذوي التعرض المحتمل مثل المسنين (راجع الفصل 24).

الهيدروكلورثيازيد يعدّ بديلاً مقبولاً. تتضمن الأدوية الأخرى في هذه المجموعة: البيثيازيد Benthiazide، الكلوروثيازيد Chlorothiazide، السيكلوبيثيازيد Cyclophen-thiazide، الهيدروفلوميثيازيد Hydroflumethiazide، البوليثيازيد Polythiazide.

المدرات البولية المتعلقة بالثيازيدات Diuretics related to the thiazides. يتشارك العديد من المركبات، على الرغم من أنها ليست ثيازيدات، في التشابه البنيوي مع الثيازيدات وربما تفعل في المقر نفسه من الكلْيُون (nefron)؛ لذا فهي ذات نجاعة علاجية معتدلة. إجمالاً، تمتلك هذه المواد مدة فعل أطول، تستعمل في الوذمة وفرط ضغط الدم وتكون شائعة تأثيراتها الضائرة شبيهة للثيازيدات. وسيأتي ذكرها فيما بعد:

الكلورتاليدون chlortalidone يفعل حتى 48 - 72 ساعة كجرعة واحدة فموية.

الإندياميسيد indapamide ذو علاقة بنيوية مع الكلورتاليدون ولكنه يخفف ضغط الدم بجرعات دُوْن (تحت) مُدْرَة للبول subdiuretic doses، ربما بتعديل تدفق flux الكالسيوم في العضلات الملساء الوعائية. تمتلك تأثيراً ظاهرياً قليلاً على إفراغ البوتاسيوم، الغلوكوز وحمض اليوريك (راجع ما سيأتي).

المتولازون Metolazone يكون فعالاً عندما يكون وظيفة الكلية عليلة. يُعزّز إدرار البول المنتج بالفوروسيميد ويمكن أن تكون هذه التوليفة فعالة في الوذمة المقاومة، حيث تقدم للمريض الفاقد للسوائل والكهارل المراقبة الحريضة.

الزيپاميد xipamide له علاقة بنيوية بالكلورتاليدون والفوروسيميد؛ يمرض إدرار البول لحوالي 12 ساعة فيكون بذلك أسرع من الثيازيدات مما قد يزعج المسنين.

خلال ساعة. توجد العديد من المشتقات التي تختلف فيما بينها ولا سيما مدة الفعل. تطرح المشتقات الذوابة نسبياً في الماء بسرعة كبيرة وتتضمّن السيكلوبيثيازيد-cyclophen-thiazide، الكلوروثيازيد chlorothiazide، الهيدروكلوروثيازيد hydrochlorothiazide، ويحدث تأثيرها الذروي خلال 4 - 6 ساعات وتطرح خلال 10 - 12 ساعة. تطرح دون تبدل في البول ويسهم الإفراز الفاعل من النيبب الكلوي الدانسي في تصفيتها الكلوية العالية، وعمرها النصفى أقل من 4 ساعات. تتوزع الأفراد الذوابة نسبياً بالشحميات، مثل بوليثيازيد polythiazide، هيدروفلوميثيازيد hydroflumethiazide بسرعة أكبر في أنسجة الجسم وتُفعل حتى 24 ساعة، يمكن أن يكون هذا مكروهاً objectionable إذا استعمل الدواء من أجل إدرار البول، على الرغم من أنه مفيد في فرط ضغط الدم. لا تعدّ الثيازيدات (باستثناء الميتولازون) فعالة عندما تكون الوظيفة الكلوية مختلة باعتدال moderately impaired، لأنها لا ترشح بتركيز كاف لتثبيط النقل المشترك لكلوريد الصوديوم (NOCT).

التأثيرات الضائرة Adverse effects تناقش التأثيرات الضائرة فيما بعد. تحدث أطفاح (أحياناً تمسّس حُرْمِي)، قلة الصفيحات ونُدرة المحبيات. تسبب المعالجة بالأدوية ذات السمط الثياريدي thiazide-type drugs زيادة في إجمالي كوليستيرول المصل، لكن هذه الزيادة لا تتجاوز 5% بالاستعمال المديد وحتى بالجرعات العالية. إنَّ الأسئلة حول ملائمة استعمال هذه الأدوية في فرط ضغط الدم الخفيف، الذي يكون فيه مرض القلب الإقفاري IHD مضاعفة شائعة، قد بينت معدلات نجاح مثبتة في المقارنات ذات النتيجة المعشاة randomised outcome comparisons.

بندروفلوازيد Bendrofluazide (بندروفلوميثيازيد-bendroflumethiazide) يعدّ دواءً مقبولاً للاستعمال الروتينسي.

• إنَّ الجرعة الفموية ذات التأثير المُدْر للبول هي 5 - 10 ميلي غرام وعادةً ما تدوم أقل من 12 ساعة ولذا يجب أن تعطى في الصباح. يمكن إعطاؤها يومياً ولعدة أيام، لنقل، 3 أيام أسبوعياً.

مدرات البول المنخفضة النجاعة

LOW EFFICACY DIURETICS

سبيرونولاكتون (الداكتون) - Aldactone
(stone) يتشابه بنيوياً مع الألدوستيرون ويثبط فعله تنافسياً في النيب القاصي (تبادل البوتاسيوم مع الصوديوم)؛ يسهم الإفراز المفرط للألدوستيرون في احتباس السوائل في التشمع الكبدي، المتلازمة الكلوية وفشل القلب الاحتقاني (راجع الاستعمال النوعي في الفصل 24)، إذ يكون السبيرونولاكتون أنفع في مثل هذه الحالات بالإضافة إلى فرط الإفراز الأولي (متلازمة كون Coon). يفيد السبيرونولاكتون أيضاً في معالجة فرط ضغط الدم المقاوم، عندما تكون حساسية الألدوستيرون الزائدة معروفة بوضوح كعامل مساهم.

يستقلب السبيرونولاكتون على نحو بارز وعمره النصفى 8 ساعات. يتوافر منتجته الأهم، كانرينون canrenone، كدواء كانرينونات البوتاسيوم potassium canrenoate. يُفسر التأثير المُدر للبول المطول للسبيرونولاكتون بالعمر النصفى 17 ساعة للكانرينون. إن السبيرونولاكتون غير فعال نسبياً عندما يستعمل منفرداً ولكن ربما يفيد مشتركاً مع دواء ينقص عود امتصاص الصوديوم في النيب الداني، مثل مدر البول العروى loop diuretic. ينقص السبيرونولاكتون (والأميلوريد والتريامترين، راجع ما سيأتى) أيضاً من فقدان البوتاسيوم الذي يحدث بمدرات البول العروية، لكن استعماله بتوليفة مع مدر بولي آخر موفر للبوتاسيوم يؤدي إلى فرط بوتاسيوم الدم hyperkalaemia. قد يتطور احتباس البوتاسيوم الخطير أيضاً إذا أعطي السبيرونولاكتون للمصابين باختلال الوظيفة الكلوية. يعطى عمومياً بجرعة أو أكثر 100 - 200 ميلي غرام إجمالاً. يتأخر إدرار البول الأعظمى حتى 4 أيام. إذا لم تكن الاستجابة كافية بعد 5 أيام، فقد تزداد الجرعة حتى 300 - 400 ميلي غرام/اليوم. يتطلب 0.5-1 ميلي غرام/كيلو غرام لمعالجة فرط ضغط الدم.

تعدّ التأثيرات الجانبية الإستروجينية للسبيرونولاكتون المحدد الرئيسي لاستعماله المديد؛ وتعتمد على الجرعة، لكن في تجربة³ RALES (راجع الفصل 24) فإن الجرعة 25 ميلي

غرام/اليوم تسببت في مضض أو ضخامة في الثدي عند الرجال 10%. وقد يُبلغ عند النساء أيضاً عن ازعاج في الثدي أو عدم انتظام حيضي مما فيها انقطاع (الحيض). يحدث أيضاً إزعاج معدي معوي صغير. تكون هذه التأثيرات قابلة للعكس reversible بإيقاف الدواء. ربما تكون المستقبلات البشرية مسرطنة عند القوارص؛ لا يرجح بأن يكون الدواء مسرطناً بعد عدة سنوات من التجارب السريرية عند الإنسان. في المملكة المتحدة، لم يعد السبيرونولاكتون مرحصاً للاستعمال في فرط ضغط الدم الأساسي، لكن بقي ترخيصه لاستطببات أخرى.

الأميلوريد Amiloride يمارس فعلاً مثبطاً على قنوات الصوديوم تحت تأثير الألدوستيرون في النيب القاصي. لذا يتمّ complementary الشيازينات، فيستعمل معها، يزيد من فقدان الصوديوم ولكنه يحدد من فقدان البوتاسيوم. تستعمل إحدى هذه التوليفات (Modiuretic) Co-amilozide (أميلوريد 2.5 - 5 ميلي غرام مع هيدروكلوروثيازيد - 50 25 ميلي غرام)، في فرط ضغط الدم أو الوذمة. يحدث التأثير الأعظمى للأميلوريد في حوالي 6 ساعات بعد الجرعة الفموية مع مدة فعل أكثر من 24 ساعة (عمره النصفى 21 ساعة) تكون جرعته الفموية 5 - 20 ميلي غرام يومياً.

تريامترين Triamterene (Dytac) مدر بولي موفر للبوتاسيوم يمتلك فعلاً واستعمالاً شبيهاً بالأميلوريد. يمتد تأثيره المُدر للبول أكثر من 10 ساعات. يحدث إزعاجات معدية معوية. قد يحدث فشلاً كلوياً غير قليل البول nonoliguria عكوساً عندما يستعمل التريامترين مع الإنلومييتاسين (وفترض حدوث ذلك مع باقي مضادات الالتهاب اللاستيرويدية).

دواعي استعمال المدرات البولية

INDICATIONS FOR DIURETICS

• حالات الوذمة المترافقة مع تحميل مفرط overload من الصوديوم، كما في المرض القلبي، أو الكلوي أو الكبدي، وأيضاً في الوذمة بدون تحميل مفرط من الصوديوم مثل الوذمة التالية لاحتشاء عضل القلب. لاحظ بأن الوذمة قد

³ New England Journal of Medicine 1999 341: 709.

باختفاء ملامح الاحتقانبة قد يَفُتَّح سَوْرَة exacerbation أعراض فشل القلب المنخفض النتاج مثل الإرماتى ودوسة الرضعة الناتجة عن نقص حجم الدم. عادة ما يكون ارتجاع اليوريا الدموية برهاناً على نقص جريان الدم الكبيبي التالي لانخفاض ناتج القلب، لكن لا تغير فيما إذا كان سبب النقص ناجماً عن إدرار البول المفرط أو تدهور الفشل القلبي بداته. يكون المرشد الأبسط لنجاح التدبير بالمُدِرَّات البولية أو فشله برصد وزن الجسم، إذ يمكن أن يجهز المريض بميزان حمام. تكون مخططات المدخول ونتاج السوائل fluid intake and output charts أكثر مطوية في زمن التمرض، وغالباً ما تكون أقل دقة.

الوذمة الرئوية الحادة: فشل البطين الأيسر

Acute pulmonary oedema: left ventricular failure

(راجع الفصل 24)

الوذمة الكلوية Renal Oedema

إن الغاية العلاجية الرئيسية هي إنقاص مدخول الصوديوم القَوِّي dietary sodium intake والوقاية من احتباس الصوديوم المفرط باستعمال الأدوية المُدِرَّة للبول. إن إنقاص عود امتصاص الصوديوم من النسب الكلوي بوساطة المُدِرَّات البولية أكثر فعالية عندما لا يكون الترشيح الكبيبي GF ناقصاً على نحو خطير بالمرض. يُعد الفوروسيميد واليوميتانيد فعالان حتى عندما تكون سرعة الترشيح الكبيبي منخفضة جداً؛ قد تفيد مشاركة الفوروسيميد مع الميتولازون لكن يتطلب الإدرار البولي العميق الناتج رسداً حذراً. يتسبب فرط الألدسترونية الثانوي في مضاعفة المتلازمة المروزة لأن فقدان الألبومين يسبب انخفاض الضغط الغرواني البلازمي فقدان الألبومين يسبب انخفاض الضغط الغرواني البلازمي إلى plasma colloid pressure، ونتيجة تحويل الحجم الوعائي إلى الخلال بتفعل جهاز الرنين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون؛ فقد يضاف السيبرونولاكتون على نحو مفيد لتعزيز إدرار البول العروي والحفاظة على البوتاسيوم، الذي يمكن أن يكون فقدته وخيماً.

الحبن الكبدى Hepatic ascites (راجع الفصل 33)

ينجم الحبن والوذمة عن فرط ضغط الوريد البابي مع

تكون موضعة، كما في الوذمة الوعائية angioedema في الوجه والعنق وحول الكاحلين التالية لمُحَصَّرات قناة الكالسيوم، أو الناتجة عن انخفاض ألبومين البلازما، أو التوقُّف immobility عند المسنين؛ لا يستطب المُدِرَّات البولية في أي من هذه الحالات.

- فرط ضغط الدم، بإنقاص الحجم داخِلَ الوعاء intravascular volume وآليات أخرى محتملة أيضاً، مثل إنقاص الحساسية لتضييق الأوعية النور أدريسي.
- فرط كالسيوم الدم، ينقص الفوروسيميد من عود امتصاص الكالسيوم في الطرف الصاعد من عروة هنلي وقد يستعمل هذا الفعل للإنقاص الإسعافي من كالسيوم البلازما المرتفع بالإضافة إلى الإمهاء والإجراءات الأخرى (راجع أيضاً الفصل 38).

- فرط كالسيوم البول المجهول، السبب الشائع للداء الحصى الكلوي renal stone disease، قد ينقص بالمُدِرَّات البولية الليازيدية.
- مُتَلَازِمَة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد لإدرار البول (SIADH)، قد تُعالج بالفوروسيميد عند وجود خطر من تَحْمِيلٌ مُفْرِطٌ حتمي (راجع أيضاً الفصل 37).
- قد تستجيب البواله التفضية الكلوية المنشأ nephrogenic diabetes insipidus، على نحو متناقض، للمُدِرَّات البولية التي من خلال تقلص الحجم الوعائي، تزيد عود امتصاص الملح والماء في النيبب الداني، ولذا تنقص من حجم البول.

المعالجة THERAPY

فشل القلب الاحتقاني Congestive cardiac failure

يظهر الوصف الرئيسي في الفصل 24 حيث يؤكد على الاستعمال المبكر لمنبطات الإنرم المحوّل للأنجيوتنسين ACE والمعالجات الأخرى التي تكون متعددة بالمُدِرَّات المُوقِّرة. على الرغم من ذلك، لما كانت المُدِرَّات البولية عن طريق الفم تعطى بسهولة على نحو متكرر، فقد ينجم عن نقص الإشراف معالجة مفرطة مخاتلة insidious overtreatment. إن التفريغ

نقص الضغط التناضحي العرواني البلازمي مسبباً فرط ألدوستيرون الدم كما هو الحال مع الرزمة الكلالية. كذلك، يدعم تحويل جريان الدم الكلوي من القشر إلى اللب احتباس الصوديوم. بالإضافة إلى تقييد الصوديوم القوتي Dietary sodium، تستعمل مُدرّات البول العروية مع السيرونولولاكتون لإنتاج إدرار بولي تدريجي؛ إنَّ التفاد الشديد للصوديوم مع إضافة البوتاسيوم المفقود والقلاء بنقص كلوريد الدم hypochloremic alkalosis قد يسبب عيبوبة كبدية. قد يكون اليزل البطنسي فعالاً جداً إذا أُشرك مع تسريب الألبومين البشري للوقاية من نقص بروتين الدم المتفاقم.

التأثيرات الضائرة المميزة للمُدرّات البولية

ADVERSE EFFECTS CHARACTERISTIC OF DIURETICS

نفاذ البوتاسيوم Potassium depletion. المُدرّات التي تفعل على المقر 1، 2، 3 (الشكل 1.26)، تسبب وصولاً كبيراً للصوديوم إلى مقر التبادل صوديوم - بوتاسيوم في النيب القاصي (المقر الرابع) ولذا تزيد من إفراغ البوتاسيوم. يستدعي هذا الموضوع المناقشة إذ قد يسبب نقص بوتاسيوم الدم اضطراب نظم قلبي عند المرضى المحتظرين (على سبيل المثال المرضى الذين يتلقون الديجوكسين). عادة ما يكون الحد الأدنى المأمون لتركيز بوتاسيوم المصل 3.5 ملي مول/لتر عند هؤلاء المرضى. سواءً سببت المعالجة بالمُدرّات البولية انخفاضاً هاماً في بوتاسيوم المصل أم لم تسبب في ذلك فكلهما يعتمد على الدواء والظروف التي استعمل بها.

• مُدرّات البول العروية تسبب انخفاضاً في بوتاسيوم المصل أقل مما تسببه الثيازيدات، لأجل الأثر المكافئ المدر للبول، لكن تمتلك مُدرّات البول العروية سعة أكبر على إدرار البول، أي إنَّ نجاعتها أكبر ولاسيماً بالجرعة الكبيرة، ولذا ترتبط مع انحطاط أكبر في البوتاسيوم. إذا كان إدرار البول سريعاً ومستمرّاً، ربّما يحدث نفاذ بوتاسيوم هاماً سريرياً.

• مدخول القوت المنخفض البوتاسيوم يوجب لنقص بوتاسيوم الدم؛ يلاحظ هذا الاحتطار خصوصاً عند المسنين، إذ إن مدخول العديد منهم أقل من 50 ملي مول في اليوم (النظام

الغذائي الطبيعي 80 ملي مول).

• نقص البوتاسيوم قد يتفاقم بالأدوية الأخرى، مثل ناهضات المستقبلات β_2 الأدرينية، الثيوفيلين، الكورتيكوستيرويدات، الأمفوتريسين.

• نقص بوتاسيوم الدم يرجّح أيضاً خلال المعالجة بالمُدرّات البولية أكثر في فرط ألدوستيرونية الدم، سواءً الأولية أو على نحو أكثر شيوعاً الثانوية لمرض كبدي وخيم، فشل القلب الاحتقاني أو المتلازمة الكلوية.

• فقد البوتاسيوم يحدث في الاسهال، القيء أو ناسور المعى الدقيق، وقد يتفاقم بالمعالجة المُدرة للبول.

• عندما تستعمل الثيازيدات من أجل فرط ضغط الدم، فلا يوجد ضرورة للوصف الروتينسي لإضافة البوتاسيوم إذ لم تظهر العوامل المؤهبة (راجع الفصل 24).

يمكن تقليل نفاذ البوتاسيوم أو تصحيحه بما يلي:

• المدوامة على مدخول جيد من البوتاسيوم القوتي (فواكه، عصير الفاكهة، خضر)

• توليفة دواء مُسبب لنفاذ البوتاسيوم مع دواء مُوفر للبوتاسيوم

• استعمال مقطوع للأدوية المفقدة للبوتاسيوم مثل الإجازات الدوائية drug holidays.

• إضافات البوتاسيوم: يفضل كلوريد البوتاسيوم لأن الكلوريد يُعد الأيون anion الرئيسي المفرغ جنباً إلى جنب الصوديوم عند استعمال المُدرّات البولية العالية النجاعة.

تدافع المُدرّات البولية المُؤفّرة للبوتاسيوم عموماً عن بوتاسيوم المصل بأسنوب أكثر فعالية من إضافات البوتاسيوم. تتضمن المستحضرات الأخيرة: أقراص كلوريد البوتاسيوم ذات الإطلاق المستمر (أقراص بوتاسيوم بطيئة slow-K tabs)

التي تحوي 8 ملي مول من كلوريد البوتاسيوم؛ أقراص كلوريد البوتاسيوم الفوّارة (sando-k tabs) التي تحتوي 12 ملي مول من البوتاسيوم و8 ملي مول من الكلوريد. إنَّ

جميع أشكال البوتاسيوم مهيحة للسبيل المعدي المعوي وللمرء وقد تسبب التقرح. يجب أن يحذر المسنين، على وجه الخصوص، بعدم تناول الأقراص من دون الماء ولكن

تبتلع دائماً مع كأس كبير من السوائل والجلوس بالوضع قائم أو الوقوف.

فرط بوتاسيوم الدم Hyperkalaemia قد يحدث فرط بوتاسيوم الدم ولاسيما عند إعطاء المُدرِّ البولِي الموفر للبوتاسيوم للمصابين ببييلة كلوية. قد تحدث مشبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) ومناهضات المستقبل II أنجيوتنسن ارتفاعاً معتدلاً في بوتاسيوم البلازما. قد تسبب فرط بوتاسيوم الدم الخطير إذا أشركت مع إضافات كلوريد البوتاسيوم أو أدوية أخرى مُؤفِّرة للبوتاسيوم، بوجود وظيفة كلوية عليلية. مع المراقبة الملائمة، يمكن أن تستعمل على نحو مأمون، بالإضافة لما هو موصح في تجربة RALES (راجع الفصل 3 واهامش 3). إن السيكلوسبورين، التاكروليمس tacrolimus، الإندوميثاسين وربما مضادات الالتهاب اللاسترويدية NSAIDs الأخرى قد تسبب فرط البوتاسيوم الدم مع المُدرِّات البولية المُؤفِّرة للبوتاسيوم.

نقص حجم الدم Hypolaemia: قد ينجم عن المعالجة المفرطة. يؤدي فقدان الحاد للسوائل إلى نقص ضغط الدم الوضعي والدوخة. قد تتطور حالة أكثر خطورة من نقص حجم الدم المزمن ولاسيما عند المسنين. بعد المنفعة الأولية، يحل المرضى لسوم والنوم sleepy and lethargy. يرتفع تركيز اليوريا الدموية وقد ينخفض تركيز الصوديوم. قد يحدث الفشل الكلوي.

الاحتباس البولي Urinary retention. قد يسبب الإضرار البولي الشديد المفاجئ إحساساً بولياً حاداً بوجود انسداد عنق المثانة الناتج عن التضخمة البروستاتية على سبيل المثال.

نقص صوديوم الدم Hyponatraemia قد ينتج عن فقد الصوديوم عند المرضى الذين يشربون كمية كبيرة من الماء عندما يتناولون المُدرِّ البولِي. ربما تُكتشف آليات أخرى، تتضمن استعزاز إطلاق الهرمون المضاد لإدرار البول ADH. يمتلك مثل هؤلاء المرضى نقصاً إجمالياً في صوديوم الجسم والسائل خارج الخلوي ولا يصابون بالوذمة. إن عدم الاستمرار بالمُدرِّ البولي وتقييد مدخول الماء يعدُّ فعالاً. يجب

تمييز الحالة عن نقص صوديوم الدم مع الوذمة التي تتطور عند بعض المصابين بفشل القلب الاحتقاني، الشمع أو المتلازمة الكلوية. يجب هنا تقييد مدخول الملح والماء بسبب تمدد حجم السائل خارج الخلوي.

قد يسبب توليفة المُدرِّ الموفر للبوتاسيوم مع مثبط ACE أيضاً نقص صوديوم الدم الوخيم، وهو أكثر شيوعاً بالفعل من فرط بوتاسيوم الدم المهدد للحياة.

معالجة فرط بوتاسيوم الدم

- تُعد التدابير التالية ملائمة بحسب وحامة الحالة:
- ينبغي قطع استعمال أي مدر بولي موفر للبوتاسيوم.
- يمكن الاستعمال القوي للراتين المبادل للكاتيونات مثل الراتين سلفونات بوليمتيرين (الريزينيوم A - ريزينيوم الكالسيوم، راجع ما سيأتي) (بعد الطريق القوي أنجع من الإعطاء عن طريق المستقيم) لنزاع بوتاسيوم الجسم عن طريق للمعى.
- يمكن نزع البوتاسيوم بسرعة من البلازما إلى الخلايا عبر إعطاء ما يلي:
- (1) بيكاربونات الصوديوم، 50 ميلي ليتر ضمن محلول 8.4% عبر وريد مركزي، ويكرر ذلك كل بضعة دقائق إن استمرت التغيرات للخاصة في مخطط كهربية للقلب ECG.
- (2) الفلوكوز، 50 مل في محلول 50%، مع عشر وحدات من الأسولين الذواب بوساطة التسريب الوريدي.
- (3) إن الإريذاق بناهص بيتا -2، السالبوتامول 5 - 10 ميلي غرام، يعدُّ فعالاً في تحريض ضخ البوتاسيوم إلى العضلات الهيكلية.
- عند وجود تنبؤات في مخطط كهربية للقلب، يجب إعطاء غلوكونات الكالسيوم، بمقدار 10 ميلي ليتر في محلول 10% وريدياً، وتكرر عند الضرورة كل بضعة دقائق، ولا يؤثر على بوتاسيوم المصل ولكنه يعاكس الأثر العضلي القلبي لارتفاع بوتاسيوم المصل، ربما يُعزّز الكالسيوم الديجوكسين لذا ينبغي استعماله بحذر إذا أخذ المريض هذا الدواء. ويجب عدم مزج بيكاربونات الصوديوم وأملاح الكالسيوم في المحقنة أو أي وسيلة أخرى بسبب ترسب الكالسيوم.
- ربما نحتاج للديال Dialysis في الحالات للحرنة وبعدُّ فعالاً جداً.

احتباس اليورات Urate retention يحدث احتباس اليورات مع فرط حمض اليوريك في الدم، وأحياناً النقرس

قد يكون نقص كالسيوم الدم المديد ضاراً ولاسيما عند المرضى المسنين الذين يعملون للوازن السليبي للكالسيوم. على نحو متباين، تنقص الثيازيدات من إفراغ الكالسيوم وقد تؤثر هذه الخاصة على اختيار المُدر البول في الحالات المعوزة الكالسيوم أو الأفراد المصابين بتخلخل العظم، يرتبط استعمال الثيازيد مع نقص اختطار كسر الورك عند المسنين. استعمال التأثير المنقص للكالسيوم البول للثيازيدات بفعالية عند المصابين بفرط كالسيوم البول المجهول السبب، السبب الاستقلابي الأكثر شيوعاً للحصيات الكلوية.

التأثيرات INTERACTIONS

تُعزّر المُدرّات البولية العروية (ولاسيما البلعات الوريدية i.v. boluses) الانسداد الأذني للأمينوغليكوزيدات والسمية الكلوية لبعض السيفالوسبورينات. تُميل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية إلى احتباس الصوديوم الذي يعاكس التأثير المُدرّ للبول؛ قد تكتنف الآلية تثبيط تشكل البروستاغلاندين الكلوي. قد توهب المعالجة بالمُدرّ البول عند المرضى الذين يتناولون الليثيوم لسمية هذا الدواء (يتشارك ازدياد نفاذ الصوديوم مع نقص إفراغ الليثيوم). لقد وضعت المرجعية السابقة للمعالجات الدوائية، عندما تتشارك مع المُدرّات البولية، التي قد تؤدي إلى فرط بوتاسيوم الدم، نقص بوتاسيوم الدم، أو عدم تحمل الغلوكوز.

معاقرة المُدرّات البولية ABUSE OF DIURETICS

يأخذ الشذوذ النفسي أحياناً شكل معاقرة (سوء استعمال) المُدرّات البولية و/أو المسهلات. يرغب الشخص عادة أن يكون رقيقاً Slim ليصبح أكثر جاذبية، أو قد يكون لديه قهَمٌ عصابي anorexia nervosa. يمكن أن يكون هناك نفاذ وخيم للصوديوم والبوتاسيوم، مع ضرر نيسي كلوي ناجم عن نقص بوتاسيوم الدم المزمن.

المُدرّات البولية التناضحية OSMOTIC DIURETICS

تعدُّ المُدرّات البولية التناضحية مواد ذات وزن جزيئي صغير ترشح من الكبيبات ولا يُعاد امتصاصها من البيب

السريري مع المُدرّات البولية العالية النجاعة والمعتدلة، لكن هذا التأثير غير هام أو مهمل مع المُدرّات البولية المنخفضة النجاعة. ثمة آليتان مسؤولتان عن ذلك كما يبدو. الأولى، إنّ المُدرّات البولية نسبب نفاذ الحجم، إقصاء الرشح الكبيبي وزيادة امتصاص جميع الذوائب في البيب الداني غالباً بما فيها اليورات. الثانية، إنّ المُدرّات البولية وحمض اليوريك هي حموض عضوية وتتنافس على آلية نقل مثل هذه المواد من الدم إلى السائل النيسي. يمكن الوقاية من فرط حمض يوريك الدم المحرض بالمُدرّات البولية بوساطة الألوبيورينول allopurinol أو البروبيينيسيد probenecide (الذي يناهض أيضاً النجاعة المُدرة من خلال إقصاء النقل إلى داخل البول).

عَوَز المغنيزيوم Magnesium deficiency. تسبب مُدرّات البول العروية والثيازيدية فقداناً بولياً هاماً للمغنيزيوم؛ ربّما تسبب المُدرّات البولية المُوقرة للبوتاسيوم احتباساً للمغنيزيوم. يبدو أن عوز المغنيزيوم الناجم عن المُدرّات قلّما يكون وحيماً حتى يحرض صورة كلاسيكية من الهيجوية irritability العصبية العضلية والتكزز ولكن يحدث اضطراب نظم القلب، لاسيما البطنية المنشأ وتستجيب لتعويض المغنيزيوم (8 ميلي مول من Mg^{++} 50% تغطي على شكل 4 ملي لتر من سلفات المغنيزيوم تسريباً وريدياً على مدى 10 - 15 دقيقة تتبع حتى 72 ميلي مول تسريب على مدى 24 ساعة تالية).

عدم تحمل الكربوهيدرات Carbohydrate intolerance

يحدث بالمُدرّات البولية التي تنتج نقص بوتاسيوم الدم المطول، مثل النمط العروي والثيازيدي. يبدو أن البوتاسيوم داخل الخلايا يكون ضرورياً لتشكيل الأنسولين، وربما ينجم عدم تحمل الغلوكوز عن عوز الأنسولين. تزداد متطلبات الأنسولين عند المصابين بالسكري ويظهر المرض عند المصابين بالسكري الخافي latent diabetics. يعدُّ هذا التأثير قابلاً للعكس على مدى عدة أشهر.

استتباب الكالسيوم Calcium homeostasis. يزداد فقدان الكالسيوم الكلوي بالمُدرّات البولية العروية؛ لا يعدُّ ذلك من المساوئ الخطيرة بالاستعمال القصير الأمد ويستعمل الفورسيميد بالفعل في تدبير فرط كالسيوم الدم بعد الإمهاء.

نقص عدد أيونات الهيدروجين H^+ المتوافرة للتبادل مع أيونات الصوديوم Na^+ في السيب الداني يحدث فقد الصوديوم والإدرار البولي. كذلك يقلص عود امتصاص البكتريونات من السيب أيضاً، يؤدي فقدانها من البول خلال أيام إلى الحمض الاستقلابي الذي يوهن الاستجابة المدرة للبول تجاه مثبطات الأهدراز الكربونية. لذا يعدّ مثبطات الأهدراز الكربونية متروكة كمدرات بولية، لكن لانتزال لها استعمالات نوعية. يعدّ الأستيازولاميد acetazolamide مثبط الأهدراز الكربوني الأكثر استعمالاً.

إنقاص ضغط باطن العين Reduction of intraocular pressure. لا ينجم هذا الفعل عن إدرار البول (ترفع التنازيدات ضغط باطن العين قليلاً). يعدُّ تشكُّل الخلط المائي عملية فعّالة تتطلب إمداداً من أيونات البيكربونات، التي تعتمد على الأهميدراز الكربونية. ينقص تثبيط الأهميدراز الكربونية من تشكُّل الخلط المائي ويخفض ضغط باطن العين. هذا فعل موضعي ولا يتأثر بتطور التبدلات الحمضية القاعدية في مكان آخر من الجسم، أي لا يتطور التحمل tolerance. يمكن استعمال الأستيازولاميد عند المصابين بالزَّرَقِ glaucoma الحاد إما فمويّاً، أو ورديّاً. لا يحذّر الأستيازولاميد في الاستعمال المديد long-term بسبب اختطار نقص البوتاسيوم والحماض، أما البرينزولاميد Brinzolamide أو الدورزولاميد Dorzolamide فهي فعّالة كقطرات عينية، وجيدة التحمل، وملائمة للاستعمال المزمن في الزَّرَقِ.

نوقشت الخصائص العامة للميثيل زانتينات (ثيوفيلين والكافيين) في مكان آخر (راجع الفصل 10). ربما يعتمد فعلها الخفيف المُدر للبول جزئياً على ارتخاء العضلات الملساء في سرير الشرايين الوارد afferent arteriolar ولذا يزداد حريان الدم الكلوي، ويعتمد الجزء الآخر على التأثير المباشر المثبط لعود امتصاص الملح من النبيب الداني. يعتمد استعمالها الطبّي على خصائصها الأخرى.

Sickness. تصيب هذه الحالة الأشخاص غير المتألمين مع المرتفعات التي تتجاوز 300 متراً ولا سيما بعد الصعود السريع؛ تتراوح الأعراض من الغثيان، والإمساك والصداع إلى الوذمة الرئوية والدماعية. أما السبب البدئي فهو نقص التأكسج *hypoxia*: في المرتفعات العالية، تكون استجابة فرط التهوية الطبيعية مثبطة تجاه انخفاض توتر الأكسجين لأن القلاء يكون محرضاً أيضاً. يمرض الأسيانزولاميد الحماض الاستقلابي، فيزيد السوق التنفسي *respiratory drive* الملاحظ في الليل حيث تحدث نوب انقطاع التنفس، ولذا

يُسهل إنزيم الأحميدراز الكربونية التفاعل بين ثنائي أكسيد الكربون والماء ليشكل حمض الكربونيك carbonic acid، الذي يتفارق بعد ذلك إلى أيونات الهيدروجين (H^+) والبيكربونات (HCO_3^-). تعدُّ هذه العملية أساسية لانتاج الحمض أو الإفرازات القلوية، ونمَّة تراكيز عالية من الأحميدراز الكربونية في غشائية المعدة، السكرياس، العين والكلى. يسبب

مع الهوابط في البيئة السائلة إلى المدى الذي يعتمد على ألفتها للراتين وتركيزها. تتبادل الراتينات المحملة بهوابط الصوديوم أو الكالسيوم على نحو تفضيلي مع كاتيونات البوتاسيوم في الأمعاء (حوالي 1 ميلي مول من البوتاسيوم بكل غرام من الراتين)؛ وتمتص الكاتيونات الحرة (كالسيوم أو صوديوم) وبمر الراتين المرتبط مع البوتاسيوم في البراز. لا يقي الراتين فقط من امتصاص البوتاسيوم المتبلع، بل يأخذ أيضاً البوتاسيوم المفرز الطبيعي في الأمعاء ويعاد امتصاصه على نحو طبيعي.

في فرط بوتاسيوم الدم، قد يستعمل راتين سلفونات بوليسترين Polysterene Suphonate عن طريق الفم أو بحقن شرجية احتباسية retention enemas. يجب أن لا يستعمل الراتين بطور الصوديوم sodium phase resin (Resonium A) عند المصابين بفشل قلبي أو كلوي إذ قد ينجم عن ذلك تحميل مفرط بالصوديوم. قد يسبب الراتين بطور الكالسيوم calcium phase resin (calcium Resonium) فرط كالسيوم الدم ويجب احتناؤه عند المرضى المؤهين، مثل المصابين بالورم النقي المتعدد، السرطانة النقيية، فرط الدريقات Hyperpara thyroid والساركويد. يجب أن تبقى الحقن الشرجية إلى آخر مدى ممكن، مع ذلك قلماً يتحملها المرضى لفترة طويلة (على الأقل 9 ساعات) ليتبادل مع البوتاسيوم في جميع المقرات المتوفرة على الراتين.

تبدل باهاء البول Alternation of Urine PH

يكون تبدل باهاء البول أحياناً مرغوباً. كثيراً ما يستعمل في معالجة التسممات (أعطي وصف كامل في الفصل 9). تظهر خلاصة الاستطبانات الرئيسية فيما يلي.

قلونة البول Alkalinisation of urina

- تزيد إطرارح الساليسيلات، الفيو باريتون، مبيد الأعشاب الكلوروفينوكسي مثل 24-D-MCPA.
- تنقص تقيح السبيل البولي الملتهب.
- تحبط نمو كائنات حية معينة مثل الإشريكية القولونية.
- يمكن جعل البول قلرباً بواسطة بيكر بونات الصوديوم، أو

يساعد على صيانة توتر الأكسجين الشرياني؛ قد تعطى 125 - 150 ميلي غرام مرتين يومياً فموياً في اليوم قبل الصود ويستمر حتى يومين بعد الوصول للمرتفعات المقصودة، ويستعمل 250 ميلي غرام مرتين باليوم لمعالجة داء المرتفعات العالية الوطيدة. (لاحظ بأن ذلك غير مرخص في المملكة المتحدة). قد يستعمل الديكساميثازون كبديل أو كدواء إضافي، يعطى 2 ميلي غرام كل ست ساعات للوقاية، ويعطى 4 ميلي غرام كل 6 ساعات للمعالجة.

يتملك الدواء استعمالين آخرين. في الشلل الدوري، إذ يحدث انخفاض مفاجئ في أيونات البوتاسيوم K^+ البلازمي الذي ينتج عن تبادل K^+ مع Na^+ في الخلايا، يقدم ارتفاع H^+ البلازمي بواسطة الأستازولاميد هابطية بديلة لأيون K^+ للتبادل مع Na^+ . قد يستعمل الأستازولاميد أحياناً كخط علاجي ثانٍ في النوب التوترية الرمعية والنوب الصرعية الجزئية.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. قد تسبب الجرعات العالية من الأستازولاميد نعاساً وحمى، أطفاحاً ومذلاً paraesthesia، وقد قدمت تقارير حول بعض الاضطرابات الدموية قد تتطور الحصيات الكلوية، بسبب نقص ذوبان كالسيوم البول الذي ينجم عن محتوى البول المنخفض من السيترات، كنتيجة تالية لدساس الاستقلابي. ثمالي كلورفياميد dichlorphenamide يتشابه مع مثبط الأنفراز الكربوليك، لكنه أقوى منه.

الراتينات المبادلة للكاتيونات

Cation-exchange resins

ستعمل الراتينات المبادلة للكاتيونات لمعالجة فرط بوتاسيوم الدم حيث تسرع فقدان البوتاسيوم من خلال الأمعاء، لاسيما في سياق شاج البول الضعيف أو لما قبل الديال (الوسائل الأكثر فعالية في معالجة فرط بوتاسيوم الدم). تتألف الراتينات من تكس حريثات غير ذوابة كبيرة تحمل شحنات سلبية ثابتة، ترتبط على نحو مقلقل مع الأيونات المشحونة الإيجابية (الكاتيونات Cations)؛ تتبادل هذه بسهولة

الباراسيتامول (فعلياً مستقبلياً، NABQI، في الجرعة المفرطة، راجع الفصل 15).

- المذيبات Solvent، مثل رباعي كلوريد الكربون، الإيثيلين غليكول.

2. تأثير كيميائي حيوي غير مباشر

- إن الأدوية السامة للخلايا ومُحفِّزات بيلة حمض اليوريك uricosurics قد تسبب ترسب اليورات urate في النبيت الكلوية.
 - قد يسبب الكاليسيفيرول calciferol نكلاً كلوياً بإحداثه فرط كالسيوم الدم.
 - قد تسبب معاقرة المُرِّ البولي والمُلين ضرراً في النبيت الكلوية على نحو ثانوي لنفاذ البوتاسيوم والصوديوم.
 - قد تسبب مضادات التخثر نزفاً في الكلية.
3. تأثير مناعي ينتج المجال الواسع من الأدوية إصابات واسعة المجال.

- تتضمن الأدوية: الفنتيتون، الذهب، البسلينات، الهيدراالازين، الإيزونيازيد، الريفامبين، البنسلامين، البرونسيدي، السلفوناميدات.
- تتضمن الأذيات: التهاب الشرياني، التهاب الكبيبات، التهاب الكلية الخلالي، الذئبة الحمامية المجموعية.

يمكن أن يسبب الدواء ضرراً بأكثر من آلية من الآليات السابقة، مثل الذهب. أما المقرات والأنماط المرضية للإصابات فهي كما يلي:

الضرر الكبيبي Glomerular damage. إن باحة السطح الكبيرة للشعيرات الكبيبية تجعلها مستعدة للضرر من المعقدات المناعية الجائلة، قد ينتج عنها التهاب كبيبات الكلى، البيلة البروتينية، المتلازمة الكلوية، كما يحدث في المعالجة بالبنسلامين عندما يستجيب المريض استجابة مناعية تجاه الدواء. إن أفضل ما يعكس درجة العلة الكلوية هو تصفية الكرياتينين الذي يقيس سرعة الترشيح الكبيبي لأن الكرياتينين يطرح تماماً بهذه العملية.

سيترات البوتاسيوم فموياً. قد يفاقم التحميل overload المفرط للصوديوم فشل القلب، وتكون زيادة الصوديوم والبوتاسيوم خطيرة عندما تكون وظيفة الكلية عليّة.

Acidification of urina تحمض البول

- يستعمل كاختبار من أجل الحماض النبسي الكلوي.
- يزيد إطرار الأمفيتامين، وميثيلين ثنائي أوكسي فلورامين (MDMA أو "Ecstasy")، الديكسفينفلورامين، الكيتين، والفينيسكلدين، قلماً يحتاج لها على الرغم من ذلك.
- إن كلوريد الأمونيوم NH_4Cl الذي يؤخذ مع الطعام لاحتباب القىء، يُحمض البول. يجب أن لا يعطى للمصابين باختلال الوظيفة الكلوية أو الكبدية. تتضمن الوسائل الأخرى أرجنين حمض الهيدروكلويد Arginine HCl، حمض الأسكوربيك أو كلوريد الكالسيوم فموياً.

الأدوية والكلية Drugs and Kidney

التأثيرات الضائرة ADVERSE EFFECTS

تشكل الكليتان 0.5% من وزن الجسم فقط، مع ذلك فهما تلقيان 25% من نتاج القلب. لذا ليس من المدهش بأن تستطيع الأدوية أن تضر بالكلية وأن يؤثر مرض الكلية على الاستجابات الدوائية.

المرض الكلوي المُحرض بالدواء

DRUG - INDUCED RENAL DISEASE

تؤثر الأدوية والمواد الكيميائية الأخرى على الكلية كما يلي:

1. تأثير كيميائي حيوي مباشر تتضمن المواد التي تسبب تأثيرات سمية مباشرة:
 - المعادن الثقيلة، مثل الزئبق، الذهب، الحديد، الرصاص.
 - مضادات الكربات، مثل الأمينوغليكوزيدات، الأمفوتريسين، السيفالوسبورينات.
 - أوساط التآين الشعاعية الميودنة، مثل العوامل المستعملة لإظهار السبيل الصفراوي.
 - المسكنات، مضادات الالتهاب اللاستيرويدية بتوليفة مع

الضرر النسيبي Tubule damage. بتركيز 180 لترًا من الرشاحة الكلوية في 1.5 لتر من البول كل يوم، تتعرض الخلايا النسيبية الكلوية لكميات من الذوائب والذيفانات البيئية أكبر بكثير مقارنة مع خلايا الأخرى في الجسم. إذ يواجه النسيب الدائسي، الذي يتم فيه عود امتصاص معظم الماء، التركيز الأكبر ولذا يعاني كثيراً من الإصابة المحرصة بالدواء. تتركز عمليات النقل المتخصصة للأحماض مثل الساليسيلات (أسبرين)، السيفالوسبورينات، والأسس مثل الأمينوغليكوزيدات، في الخلايا النسيبية الكلوية. تسبب المعادن الثقيلة وأوساط التباين الشعاعي ضرراً في هذا المقر أيضاً. تتظاهر السمية النسيبية الدائنية بتسرب الغلوكوز، الفسفات، البيكربونات والأحماض الأمينية في البول.

إن العداد الخالي المضاعف وأجهزة تبادل تركيز البول (راجع ما سبق) يتسببان في تراكم بعض الأدوية في اللب الكلوي. غالباً ما يكون اعتلال الكلية بالمسكنات البينة الأولى في هذا المقر جزئياً بسبب التركيز النسيجي العالي، ويعتقد أن الجزء الآخر بسبب نقص التروية عبر تثبيط البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية المنتجة موضعياً بوساطة مضادات الالتهاب اللاستيرويدية. يشكل النسيب القاصي مقراً لسمية الكلية المحرصة بالليثيوم *lithium-induced nephrotoxicity*؛ يتظاهر ضرر اللب والكلى القاصي بفشل عملية تركيز *concentrate* البول بعد الحرمان من السوائل وبفشل تخميض *acidify* البول بعد ابتلاع كلوريد الأمونيوم.

الانسداد النسيبي Tubule obstruction. قد ترسب في بعض الحالات الكيميائية الفيريولوجية البلورات ضمن لمعة النبيات. يعدّ الميثوتريكسات *methotrexate* على سبيل المثال، لا ذوّاباً سبباً في الباهاء المنخفضة وقد يترسب في الكلى القاصي عندما يكون البول حمضياً. يمكن بصفة مشاهة أن يسبب حمض اليوريك المنتج من استقلاب الأحماض النووية المطلقة خلال حلّ الخلية الورمية السريع اعتلال كلية يوراتي *urate nephropathy*. سبب ذلك مشكلة خاصة عندما أدخلت المعالجة الكيميائية لايصاص الدم والتي استمرت حتى أدخل الألوپورينول *allopurinol* الذي يعطى الآن

روتينياً قبل البدء بالمعالجة الكيميائية ليحصر أوكسيدا زانتين *xanthine oxidase* وبذلك يفرغ الميبوزانتين *hypoxanthine*. طليعة حمض اليوريك الذوّابة أكثر بكثير عوضاً عنه. يعدّ اعتلال الكلية بالبلورات مشكلة بالاستعمال الواسع للإندنافير *indinavir* العامل المضاد للفيروسات القهقرية *antiretroviral agent*.

الآفات الأخرى المحرصة بالأدوية Other drug-induced lesions. تتضمن الآفات الكلوية الأخرى المحدثة بالأدوية ما يلي:

- الالتهاب الوعائي، المحدث بالألوپورينول، الإيزونيازيد، السلفوناميدات.
- التهاب الكلية الخلالي الأرجي، المحدث بالبسيلينات (بصفة خاصة)، الثيازيدات، الألوپورينول، الفستوين، السلفوناميدات.
- الذئبة الحمامية المحرصة بالدواء المحدثة بالهيدرالازين، البرولابنيتاميد، السلفاسالارين.

تتضمن الأدوية التي تخضع لنشوء متلازمات سريرية هامة من الإصابة الكلوية، ما يلي:

- الفشل الكلوي الحاد، الأميغليكوزيدات، السيبرلاتين.
- المتلازمة الكلوية، البنسيلامين، الذهب، الكابتوبريل (فقط بالجرعات الأعلى من الموصى بها الآن).
- الفشل الكلوي المزمن، مضادات الالتهاب اللاستيرويدية.
- العلة الوطعية، كما في تناقص القدرة على تخفيف البول وتركيزه (الليثيوم)، فقدان البوتاسيوم في البول (مدرات البول العروية)، فقدان التوازن الحمضي القاعدي (أستازولاميد).

الوصفة العلاجية في المرض الكلوي

PRESCRIBING IN RENAL DISEASE

إن الأدوية قد:

- تُقاوم المرض الكلوي (كما سبق)
- تتعزز من خلال التراكم نتيجة لفشل الإفراغ الكلوي
- تكون غير فعالة، مثل المدرات البولية الثيازيدية في الفشل الكلوي المعتدل أو الوخيم، وتخفف بيلة حمض اليوريك.

البروتين *hypoproteinaemia* وعندما يرتبط الدواء كثيراً بروتينات البلازما، أو في حالة المرض الكلوي المتقدم إذ قد تتنافس المنتجات الاستقلابية المتراكمة على مواقع الارتباط البروتينية؛ مما يتطلب ذلك الحرس ولا سيما في المراحل المبكرة من الجرعة حتى تتمكن من مقياس الاستجابة للدواء.

قواعد عامة General rules

1. الأدوية التي تفرغ كلها أو معظمها عن طريق الكلية أو الأدوية التي تنتج مُستقلبات فعالة *active* ذات أطراح كلوي: تعطى بأسلوب الجرعة الأولية الطبيعية *initial dose*، أو تنقص قليلاً بوجود محاذير خاصة، وتخفض الجرعة الصائنة أو يزداد من طول الفترة بين الجرعات نسبياً مع إنقاص تصفية الكرياتينين.

الجدول 1.26: الأعمار النصفية (مقدرة بالساعة) للأدوية مع الوظيفة الكلوية الطبيعية ودات الاحتلال الوحيم.		
وظيفة كلوية طبيعية	وظيفة كلوية اختلال وخيم*	
2	25	كابثوبريل Captopril
2	14	أموكسيسيلين Amoxicillin
2.5	50 <	جنتاميسين Gentamicin
6	100	أتينولول Atenolol
36	90	ديجوكسين Digoxin

* معدل الترشيح الكبيبي >5 مللي لتر/دقيقة (العيبي 120 مللي لتر/دقيقة). ثمة أمثلة عن الأدوية التي تُصرح تقريباً من دون تغيير؛ يشو تطاول العمر النصفي إلى وجوب تطبيق رعاية خاصة إذا ما استُعملت عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية الضعيفة.

2. الأدوية التي تستقلب كلها أو معظمها إلى منتجات عاطلة *inactive*: تعطى بجرعات طبيعية. أما بوجود ملاحظة خاصة تحذيرية *caution*، فيبر القيام بإنقاص بسيط معتدل للجرعة الأولية ومعدل الجرعة الصائنة ريثما تُقيم تأثيرات الدواء.

3. الأدوية التي يطرح جزء منها عن طريق الكلية وجزء آخر بالاستقلاب: تعطى الجرعة الأولية الطبيعية وتعديل الجرعة الصائنة أو الفترات بين الجرعات على ضوء ما يعرف من الوظيفة الكلوية للمريض ومن الدواء، من حيث

تنشأ مشكلات المأمونية *safety problems* خصوصاً عند المصابين باختلال وظيفة الكلية الذين يجب أن يعالجوا بأدوية ربما تكون سامة وتطرح على نحو كامل أو كبير من الكلية. إن المعرفة، أو على الأقل إتاحة، مصادر المعطيات الحرائكية الدوائية تعد أساسية للمعالجة المأمونة *safe therapy* عند هؤلاء المرضى⁴. يوضح (الجدول 1.26) التأثير العميق لاختلال وظيفة الكلية على إطراح بعض الأدوية.

لا يتبدل العمر النصفي للأدوية الأخرى، التي ينتهي نشاطها بالاستقلاب، بالعلّة الكلوية. ينتج العديد من هذه الأدوية، مستقلبات فعالة فارماكولوجياً عميل لأن تكون أكثر ذوباناً بالماء من الدواء الأصل *parent drug*، إذ تكون معتمدة على الكلية في إطراحها، وتراكم في حال الفشل الكلوي، مثال ذلك الأسيتوتولول *acebutolol*، الديازيبام *diazepam*، الوارفارين *warfarin* البيثيدين *pethidine*.

تقع أكثر هذه الأدوية في الصف المتوسط ويستقلب جزء منها، بينما يطرح الجزء الآخر بدون تبدل من الكلية. لذا يجب أن نراعي عند إعطاء الجرعة للمصابين بالمرض الكلوي مدى *extent* اعتماد الدواء على الاطراح الكلوي، ودرجة *degree* العلّة الكلوية؛ تعدّ تصفية الكرياتينين الأكثر ملائمة والمرشد المفيد. نناقش هذه القضايا كما سيأتي.

إحكام الجرعة عند المصابين باختلال كلوي

DOSE ADJUSTMENT FOR PATIENTS WITH RENAL IMPAIRMENT

من غير الضروري عموماً إحكام الجرعة البدئية *initial dose* (وقد تكون ضرورية عند جرعة الشروع *priming dose* أو جرعة التحميل *loading dose*؛ الفصل 7) إذ ينبغي أن يكون الحجم الذي يجب أن يتوزع فيه الدواء هو نفسه عند الشخص اليوريمي *uraemic* والشخص الصحيح *healthy*. يمكنف إحكام الجرعة الصائنة *maintenance dose* إما بإنقاص كل جرعة تعطى أو تطويل الزمن بين الجرعات.

لا بدّ من الحرس ولا سيما عندما يكون المرضى ناقصي

⁴ مثلاً معطيات المصنعين *manufacturers*، وكتبات الوصفات واختصاصير المهلات (الدوريات).

- تنقص مُدرات البول التيازيدية من إفراغ الكالسيوم والأوكسالات في البول وتنقص سرعة تشكل الحصى.
- ترتبط فسفات سلولوز الصوديوم (calcisorb) مع الكالسيوم في الأمعاء، تنقص إفراغ الكالسيوم وقد تنفع عند الأشخاص المشككين للحصى الكلسية.
- يكون الألوپورينول allopurinol فعالاً عند الأشخاص ذوي الإفراغ العالي لحمض اليوريك في البول.
- يجب إعطاء سيترات البوتاسيوم potassium citrate الذي يُقلّل البول، للوقاية من تشكل حصيات حمض اليوريك.

المظاهر الفارماكولوجية للتبول

Pharmacological aspects of micturition

بعض الفيزيولوجيا SOME PHYSIOLOGY

تعصب التافصة *detrusor*، وهي ألياف ملساء عضلية تؤلف جسم المثانة، على نحو رئيسي بأعصاب لاؤدية استثارية excitatory تسبب تقلص العضلي. إن المصرة الداخلية *internal sphincter*، تركيز للعضلات للمساء في عنق المثانة، تكون منطوية جيداً عند الذكور فقط وتكون وظيفتها الرئيسية الوقاية من الجريان الراجع للمني خلال التدفق *ejaculation*. هذه المصرة غنية بمستقبلات α الأدرينية، ويسبب تفعيلها تقلصاً. ثمة إمداد وفير من مستقبلات الإستروجين في الثلثين القاصيين من الظهارة الإحليلية الأثرية التي تصاب بالتنكس *degenerate* بعد الإياس مسببة فقدان التحكم البولي.

عندما ترتخي التافصة وتغلق المصبرات، يحتزن البول؛ يحصل ذلك بتثبيط مركزي للتوتر اللاؤدي المترافق مع ازدياد انعكاسي في نشاط المستقبلات ألفا الأدرينية. يتطلب إفراغ *voiding* المثانة تقلص التافصة، المصحوب مع ارتخاء المصبرات. تتناسق هذه الأفعال مع مركز التبول في الجسر *pons*.

الشذوذات الوظيفية

FUNCTIONAL ABNORMALITIES

تتضمن الشذوذات الرئيسية التي تتطلب معالجة ما يلي:

الاعتماد على الاطراح الكلوي وسمية الدواء المتأصلة *toxicity inherent*.

تذكر بأن زمن وصول التركيز الدموي للحالة الثابتة *steady state* (الفصل 7) يعتمد فقط على العمر النصفى للدواء ويصل حوالي 97% من الدواء إلى تركيز حالته الثابتة خلال خمسة أعمار نصفية $5 \times t_{1/2}$. أي إذا تطاول العمر النصفى للدواء بسبب العلة الكلوية، فإن الزمن اللازم للوصول للحالة الثابتة يتطاول أيضاً.

إن مخططات *schemes* تحوير الجرعة الدوائية عند المصابين بمرض كلوي لا تزرع جملة الاخطار المتزايد من التأثيرات الضائرة؛ يجب أن يُرصد مثل هؤلاء المرضى بحرص بالغ خلال مساق *course* المعالجة الدوائية. مثالياً يجب رصد الجرعة بقياس التركيز البلازمي للدواء ذي العلاقة، عندما تكون هذه الخدمة متاحة.

تحصي الكلية Nephrolithiasis

تتسم الحصيات الكلسية من فرط كالسيوم البول، فرط أوكسالات البول أو نقص سيتريك البول. إن فرط كالسيوم البول وفرط أوكسالات البول، يجعلان البول فائق التشبع *super saturated* فيما يتعلق بأملاح الكالسيوم؛ تجعل السيترات *citrate* أوكسالات الكالسيوم أكثر ذوباناً وتثبط ترسيه من محلوله.

كثيراً ما تحدث الحصيات غير الكلسية *noncalcareous stones* بوجود الأحياء الشاطرة لليوريا *urea - splitting* التي تهيئ للحالات تشكل حصيات فسفات المغنيزيوم أمونيوم (ستروفييتية *struvite*). تتشكل حصيات اليوريات *urate* عندما تكون باهاء البول حمضية ($PH > 5.5$).

التدبير العلاجي Management. يجب المحافظة على إنتاج بولي يزيد عن 2.5 لتر/يوم عند الأشخاص المشككين للحصيات الناكسة. هناك بعض المنفعة من تقييد الكالسيوم في النظام الغذائي أو إنقاص مدخول الطعام الغني بالأوكسالات (رواند *rhubarb*، السبانخ، الشاي، الشوكولاتة، العسل السوداني).

- **المثانة اللا مستقرة** أو عدم استقرار النافصة، التي تتميز بقلصات غير مُنظمة، لاستقرة للنافصة التي قد تكون غير معروفة السبب أو تالية لآفة في العصبون المحرك العلوي أو بسبب اسداد عنق المثانة.
- **نقص نشاط المثانة** أو نقص توترها نتيجة آفة في العصبون المحرك السفلي أو بسبب فرط عدد المثانة أو كلاهما.
- **حثل وظيفي** في مصرة الإحليل الذي قد ينجم عن أسباب مختلفة تتضمن ضعف العضلات والأربطة حول عنق المثانة ونزول الوصل الإحليلي المثاني والتليف المحيط بالاحليل؛ تكون النتيجة سلس الاجهاد stress incontinance.
- **التبدل الضموري** يصيب الإحليل القاصي عند الإناث.

الأدوية التي تستعمل في تلطوف التبول الشاذ

Drugs that may be used to alleviate abnormal micturition

الأدوية المضادة للمُسكارين Antimuscarinic. مثل أوكسي بوتينين oxybutinin والغلافوكسات Flavoxate، تستعمل لمعالجة تكرار التبول Frequency؛ تزيد هذه الأدوية من سعة المثانة بانفاسها من تقلصات النافصة اللامستقرة. قد يسبب كلا الدواءين جفافاً فمياً وتغيماً بالرؤية وقد يؤثر الرزق glaucoma. يمتلك الأوكسي بوتينين مستوى أعلى من التأثيرات غير المرغوبة الأمر الذي يحدد استعماله؛ يجب أن تقيم الجرعة بعناية، خصوصاً عند المسنين. يمتلك الغلافوكسات تأثيرات جانبية واسعة أقل وكذلك تُعد أقل فعالية. يُعد البروفيفرين propiverine، التولتيرودين tolterodine والتروسيپيوم trospium أدوية مضادة للمُسكارين أدخلت من أجل تكرار التبول، الإلحاح البولي والسلس البولي. استعمل البروبانثيلين propantheline على نحو واسع سابقاً في السلس البولي ولكن معدل الاستجابة له كان منخفضاً مع وقوع عالٍ للتأثيرات الصائرة؛ يستعمل الآن على نحو رئيسي من أجل معالجة سلس البول عند البالغين. يجب أن تُراجع الحاجة لاستمرار المعالجة الدوائية لمُضاد المُسكارين بعد 6 أشهر.

مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات Trieyelle anti

depressants. إن الأيمبرامين imipramine والأميتريبتيلين amitriptyline والنورتريبتيلين nortriptylline فعالة، من أجل البوال الليلي nocturnal خصوصاً وفعالة أيضاً في السلس البولي النهاري. ربّما يكون إحصارها اللاودي (المضاد للمسكارين) مسؤولاً جزئياً ولكن الأيمبرامين قد ينفع بتبديله شاكلة نوم المريض.

الإستروجينات Oestrogens. قد تنفع سواء إذا طبقت موضعياً على المهبل أم أخذت من طريق الفم في السلس البولي الناجم عن ضهور الظهارة الإحليلية عند النساء في سنّ الإياس.

الأدوية المحاكية للودي Parasympathomimetic

drugs, مثل البيثانيكول bethanechol، الكرباكول carbachol والديستيجمين distigmine قد تستعمل لتنبية النافصة عندما تكون المثانة ناقصة التوتر، كما في آفات العصبون العلوي. الديستيجمين، هو مضاد كولنستراز، يُعد مُفضلاً لكن تأثيره غير مستمر، يحتاج أيضاً إلى القططرة المُقطّعة عندما يكون نقص التوتر مزمنياً.

فرط تنسج البروستات الحميدة

BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (BPH)

كان فرط تنسج البروستات الحميدة أحد المشكلات الشائعة عند الرجال الذين تجاوزوا الخمسين عاماً، كانت تساعد لفترة طويلة من الزمن بالتدخل الجراحي، والتي تُعدّ من الأمثلة البارزة للقوانين المختلفة (عادة ما تكون غائبة) التي تطبق في تقييم المقارنة بين المعالجات الجراحية والدوائية. لقد فضل العديد من الرجال تكرار التبول المستمر على العنانة، أو سلس البول، أو الانصمام الرئوي الذي يتظاهرهم بعد قطع البروستات عبر الإحليل؛ إن الأدوية التي تنجي من هذه المضاعفات قليلة مهما كانت المنافع. يوجد الآن اختيار محدود بين الأساليب الطبية والجراحية، مع أن ذلك لم يقارن مسبقاً أبداً، ولن تكون الأدوية بديلة عن الجراحة إذا حدث احتباس بولي. إن غدة البروستات مزيج من محفظة ونسيج سدوي stromal، غني بمستقبلات ألفا 1 الأدرينية، ونسيج غذّي يقع تحت تأثير الأندروجينات. يكون

يومياً. يبدو تحسن جريان البول بعد 6 أشهر (عندما ينكمش حجم البروستاتة) وقد يصاب حوالي 5 - 10% من المرضى بفقدان الشبق libido. ينقص التركيز المصلي للمستضد النوعي للبروستاتة PSA إلى النصف تقريباً. بينما يعكس ذلك تناقصاً حقيقياً في اختطار سرطان البروستاتة، فإن المرضى الذين يأخذون فيناستريد أكثر مأمونية بالنظر إلى أن القيم الشاذة للمستضد في النصف العلوي من المجال المعتاد. استعملت الجرعات المنخفضة من الفيناستريد بنجاح لإيقاف تطور الصلع baldness⁵. تستعمل مضادات الأندروجينات الأخرى مثل ناهضات gonadorelin في معالجة سرطان البروستاتة، لكن يحتاج لإعطائها حقناً مما يجعلها أقل ملاءمة في فرط تنسج البروستاتة الحميدة.

خلل الانتعاض الوظيفي ERECTILE DYSFUNCTION

يصيب خلل الانتعاض الوظيفي (ED)، أكثر من 100 مليون رجل في أرجاء العالم، وهو عدم القدرة على تحصيل الانتعاض القضبي بدرجة كافية أو المحافظة عليه بحيث يسمح بالاتصال الجنسي المقبول، وينتشر عند حوالي 39% من هؤلاء الرجال فوق عمر 40 عاماً⁶. تتضمن أسبابه العديدة المرض القلبي الوعائي، السكري والاضطرابات الصماوية الأخرى، معاقرة الكحول والمواد الأخرى، والعوامل النفسية (14%). ولما كانت البيئة غير جازمة، فيعتقد بأن المعالجة الدوائية تستبطن 25% من الحالات، ولا سيما مضادات الاكتئاب (مُثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRI والثلاثية الحلقات)، الفينوتيازينات، أسيتات السيبروبرورون، الفيربات، الليفودوبا، محصرات مستقبلية H_2 الهستامينية، الفيتونين، والكربامازيبين، الألوبرنيول، الإندوميثاسين، وربما محصرات المستقبل بيتا الأدرينية والمُدرّات البولية الثيازيدية.

يُطلق التهييج الجنسي sexual arousal النواقل العصبية من الخلايا البطانية للقضيب التي تسبب ارتخاء العضلات المساء

كلاهما، أي مستقبلات ألفا والأندروجينات، أهدفاً للمعالجة الدوائية. ولما كانت المثانة تمتدك بضع مستقبلات ألفا، فربما تستعمل محصرات ألفا-1 الانتقائية دون أن تؤثر على المثانة.

مناهضات المستقبل ألفا الأدرينية Alpha

adrenoceptor antagonists. إن البرازوسين Prazosin، الأفلوزوسين Afluzosin، الإندورامين Indormin، التيرازوسين terazosin والدوكسازوسين Doxazosin هي مُحصرات لمستقبل ألفا الأدرينية، مع انتقائية للنميط subtype α_1 . تسبب جميعها زيادة هامة (مقارنة مع العُقل placebo) في التدابير الموضوعية objective مثل معدل جريان البول الأعظمي، وتحرر الأدوية أيضاً تحسناً نصف موضوعي للأعراض semiobjective symptoms. قد تسبب عند الرجال دوي ضغط الدم السوي، انخفاضاً مهماً في ضغط الدم؛ يمكن أن نحسب انخفاض ضغط الدم مكافأة إضافية (تُقدم معالجة متزامنة حيث تضبط وفقاً لذلك). قد تسبب هذه الأدوية الدوخة والوهن ولو غابت التبدلات الواسعة في الضغط الدموي، قد يكون زكام الأنف nasal stuffiness مشكلة - خصوصاً عند المرضى الذين يطبقون ناهضات ألفا (مثل سُوْدُوْإِفِينْدْرِين pseudoephedrine) من أجل التهاب الأنف. تُحتسب هذه الأحداث الضائرة باستعمال التامسولوزين tamsulosin. هو ناهض انتقائي لصف المستقبل ألفا $1c$ (α_{1c}) الأدرينية، ولذا لا يحصر مستقبلية α_1 الوعائية المسؤولة عن التأثيرات غير المرغوبة الأخرى لمحصرات ألفا الأخرى. تؤخذ جرعة 400 مكرو غرام كل يوم.

الفيناستريد Finastride. دواء بديل لمعالجة أعراض البروستاتة وهو مثبط لمختزلة 5α - ألفا النمط II (5α -II type reductase)، يبطئ تحول التستوستيرون إلى مُستقلبه الفعال، الديهيدروتستوستيرون. لا يؤثر الفيناستريد على التستوستيرون المصلي، أو على معظم الاستجابات غير البروستاتية للتستوستيرون. ينقص حجم البروستاتة بحوالي 20% ويزيد معدلات جريان البول بدرجة شبيهة. تترجم هذه التبدلات إلى مافع سريرية معتدلة فقط. يمتلك الفيناستريد عمراً نصفياً يعادل 6 ساعات، ويؤخذ قرص واحد فمويّاً 5 ميلي غرام

⁵ استعملت على نحو متناقص. لمعالجة رُبّ الشَّعر hirsutism عند النساء - Tartagni M et al 2000 Fertility and Sterility 73: 718 - 723.

⁶ Feldman H A et al 1994 Journal of Urology 151: 54 - 61.

الشريانية وترايبق Trabeculae السيج الناعظ، فتزيد كثيراً من حريان الدم إليه وتسهل الامتلاء السريع لشبه الحبوب sinusoids وتمدد الجسم الكهفي. تصبح الصغيرة الوريدية التي تنزح من القضيب مضغوطة بين شبه الجيوب المتحفلة engorged والمحيط والغلالة البيضاء الثابتة firm tunica albuginea، التي غالباً ما تسبب توقفاً إجمالياً في التدفق الوريدي. يصبح القضيب منتصباً، عندما يكون الضغط داخل الكهفي 100 ملي متر زئبقي. يشكل أكسيد النتريك nitric oxide، الناقل العصبي الرئيسي، الذي يفعل على نحو رئيسي بزيادة أحادي فسفات الغوانوزين الحلقي (cGMP) فيرخي العضلات الملساء الوعائية. يكون نظير الإنزيم فسفودايسترز المبط 5 (PDE 5) فعالاً وانتقائياً في العضلات الملساء للقضيب وينهي فعل cGMP بتحويله إلى الشكل غير الحلقي GMP.

السيلدينافيل sildenafil (فاغرا Viagra) يعدّ مثبطاً عالي الانتقائية للفسفودايسترز النمط 5 (PDE 5) (أكثر بسبعين مرة من نظائر الإنزيمات 1, 2, 3, 4 للفسفودايسترز)، إذ يطيل فعل أحادي فسفات الغوانوزين الحلقي cGMP، ولذا يحدث توسعاً وعائياً وانتصاباً استجابة للتنبيه الجنسي الطبيعي. كان ظهوره كعامل من أجل الانتعاض الوظيفي مثلاً على السرديبية (موهبة الاكتشاف بالصدفة) serendipity خلال التطوير الدوائي. لقد طُوّر السيلدينافيل أصلاً لاستطباب آخر ولكن عندما انتهت التجارب السريرية رفض المتطوعون إعادة الفاض من الأقراص لأهم اكتشافوا بأن الدواء منحهم منافع غير متوقعة على حياتهم الجنسية. تبع ذلك تطويره للاستعمال من أجل حل الانتعاض الوظيفي.

يتمتع السيلدينافيل بدرجة جيدة من طريق الفم، يصل لذروته في الدم بعد 30 - 120 دقيقة وعمره النصفى 4 ساعات. يجب أن يؤخذ الدواء قبل الاتصال بساعة واحدة بمجرعة نذبة initial dose 50 ميلي غرام (25 ميلي غرام المسنين)؛ وقد تؤخذ بعد ذلك جرعة 25 - 100 ميلي غرام بحسب الاستجابة، وتكون الجرعة القصوى 100 ميلي غرام خلال 24 ساعة. قد يؤخر الطعام بدء التأثير ويعدل التأثير.

يعدّ السيلدينافيل فعالاً عند 80% من المصابين بخلل الانتعاض الوظيفي.

إن التأثيرات الضائرة قصيرة العمر، ذات علاقة بالجرعة، وتتضمن الصداع، البهيج، الاحتقان الأنفي وعسرة الهضم. تثبط الجرعات العالية الـ 6 PDE التي يحتاج لها من أجل التبغ الضوئي phototransduction في الشبكية، وقد ذكر بعض المرضى الاضطراب العابر في رؤية الألوان. (يبدو أن المشبطات الأكثر تطوراً مادة PDE5، cialis، Vardenafil، أقل إمكانية في التسبب بإزعاج الرؤية)، وقد ذكرت التقارير بقاء الإنعاض⁷ (القُساح priapism).

يمنع استعمال السيلدينافيل عند المرضى الذين يتناولون التترات العضوية، إذ يحصر استقلالها ويتج عنها نقص ضغط الدم وخيم وحاد. يجب ألا يستعمل من قبل المصابين حديثاً بالسكتة أو احتشاء عضل القلب، أو الذين يكون ضغط الدم عندهم أقل من 90/50 ميلي متر زئبقي. يعدّ السيلدينافيل ركيزة substrate لنظير الإنزيم 4 CYP3A - P450 (ولدى أقل ركيزة لمادة CYP2C9) التي تعطي نطاقاً للتأثر مع مثبطات هذه الجلمة أو محرضاتها. تنتج المثبطات الاستقلالية مثل الأريثروميسين، الساكوينافير saquinavir، الريتونايفر ritonavir (مثبطات البروتياز المستعملة في الإيدز)، والسيميثدين، ارتفاعاً كبيراً في التركيز البلازمي للسيلدينافيل.

ألبروستاديل Alprostadil هو شكل ثابت من البروستاغلاندينات E1، له قدرة موسعة للأوعية (راجع الفصل 15)، وهو فعال في خلل الانتعاض الوظيفي التنفسي المنشأ والناتج الاعتلائي العصبي. يزيد الألبروستاديل في التدفق الشرياني ويقص التدفق الوريدي بتقلص العضلات الملساء الجسمية corporal التي تسد السرح من الأوردة. يكون مقر الحقن على طول المنظر الظهراني الجانبي للثلث الداسي من القضيب، مع تبديل المقرات والجواب لأجل كل حقنة. ترتبط مدة الانتعاض ودرجته بالجرعة. تقدم المضمومة package المدخلة من المصنّع manufacturer بعض المساعدة

⁷ في علم الأساطير اليوناني، كان بريابوس Priapus إله الخصومة وراعي البحارة والرعاة.

المرسومة للمريض. تصل الجرعة بالمعايرة إلى حوالي (5 - 20 مكرو غرام) على نحو أولي في العيادة الجراحية للطبيب، تكون الغاية منها استمرار الإنعاط ليس أكثر من ساعة واحدة. يمكن إدخالها أيضاً عبر الإحليل (0.125 1 ميلي غرام). يشكل الإنعاط المؤلم التأثير الضائر الأكثر شيوعاً.

بابافيرين papaverine، هو قلواسي (مستخلص أصلاً من الأفيون ولكنه خال من الخصائص المخدرة)، مثبط غير نوعي للفوسفوديستراز. هو فعال (حتى 80%) من أجل حلل الانتعاط الوظيفي النفسي والعصبي المنشأ إذ يُجرى الحقن الذاتي في الجسم الكهفي للفضيب قبل مدة قصيرة من الاتصال (قد تزداد الحاجة بإعطاء مُحصر لمستقبل ألفا الأدرينية، الفينيتولامين مثلاً)⁸. (papaveretum)، تنجم أفعاله على نحو رئيسي من محتواه من المورفين، الذي يتم إمداده أحياناً عن طريق الخطأ، للشخص المندهرش، أو المصاب بالضائقة والخطر). يجب أن يكون الأطباء الذين يصفون البابافيرين لهذه الغاية جاهزين لمعالجة الحالة الأحيانية من القُساس priapism (والذي يعرف بأنه إنعاط يدوم لأكثر من 4 ساعات) بواسطة شفط الجسم الكهفي وحقن ناهض لمستقبل ألفا الأدرينية مثل الميترامينول metaraminol.

أبومورفين Apomorphine، مساهض للدوبامين، يعطى تحت الجلد حقناً. يمكن أن يحدث غثياناً.

الملخص

- لا تتناسب أفعال الأدوية على الكلية بدرجة هامة مع الانتشار المنخفض للاضطرابات الكلوية.
- الكلية هي المقر الرئيسي لفقدان، أو إمكانية فقدان جميع مواد الجسم. من بين وظائفها الدوائية أنها تساعد على نقص فقدان المواد المرغوبة وزيادة فقدان المواد غير المرغوبة.
- تتعرض الكلية أيضاً لزيادة لاختطار السمية من المواد الغريبة بسبب التراكيز العالية التي يمكن تحصيلها في اللب الكلوي.
- تعدُّ المُدرات البولية من بين الأدوية المستعملة الأكثر شيوعاً، ربما بسبب الميزات التطورية لاحتباس الصوديوم الذي ترك جبهة

⁸ Brindley GS 1986 Pilot experiments on the actions of drugs injected into the corpus cavernosum penis British Journal of Pharmacology 87:495- an account on self-experimental with 17 drugs.

المصنّين بدون آليات مفقّدة للملح لكي تلبّي الاحتياجات.

- تُعدُّ مُدرات البول العروية، الفاعلة على الطرف الصاعد للمروية، أكثر فعالية، وتستعمل بصيغة رئيسية لمعالجة حالات الوذمة. يفقد البوتاسيوم (إضافة للصوديوم).
- تمتلك الثيازيدات، الفاعلة على القطعة القشرية من النيبب، نجاعة مُدرة للصوديوم أخفض، لكن نجاعتها أكبر قليلاً كخافضة لضغط الدم من مُدرات البول العروية. قلماً يكون فقدان البوتاسيوم مشكلة هامة بالثيازيدات، وكذلك تنقص الثيازيدات من فقدان الكالسيوم.
- قد يحدث احتباس البوتاسيوم وحتى فرط بوتاسيوم الدم بالمُدرات المؤقّرة للبوتاسيوم، التي تحصر نقل الصوديوم في الجزء الأخير من النيبب القاصي، إما مباشرة (مثل أميلوريد) أو بإحصار مُستقبلات الألدوستيرون (سبيرونولاكتون).
- تمتلك الأدوية فترة قليلة على تبديل وظيفة الترشيح الكلوية، حيث تنقص بفقد الكُيون.
- تُعدُّ ضخامة البروستاتة المرض الرئيسي في المسبل البولي السفلي إذ تستعمل الأدوية لتأخير، أو لاجتباب، الجراحة. تُفَرِّج أعراض ضخامة البروستاتة الحميدة جريباً إما بإحصار مستقبل ألفا 1- (α1) الأدرينية أو بتثبيط تخليق الديهيدروتستوستيرون في البروستاتة.
- تُعدُّ الأدوية فعالة في تفريج خلل الانعاط الوظيفي ولا سيما الميلدينافيل وهو المثبط العالي النوعية للفوسفوديستراز.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING

- Bihl G, Meyers A 2001 Recurrent renal stone disease — advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet* 358: 651-656
- Brater D C 1998 Diuretic therapy. *New England Journal of Medicine* 339: 387-395
- Dumont L, Mardirosoff C, Tramer MR 2000 Efficacy and harm of pharmacological prevention of acute mountain sickness: quantitative review. *British Medical Journal* 321: 267-272
- Hackett P H, Roach R C 2001 High-altitude sickness. *New England Journal of Medicine* 345: 107-114
- Kirby R 1999 Benign prostatic hyperplasia. *British Medical Journal* 318: 343-344
- Klahr S, Miller S B 1998 Acute oliguria. *New England Journal of Medicine* 338: 671-675
- Lepou H, Williford W O, Barry M J et al 1996 The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine* 335: 533-539
- Levin E R, Gardiner D G 1998 Natriuretic peptides. *New England Journal of Medicine* 339: 321-328

Pak C Y C 1998 Kidney stones. *Lancet* 351: 1797–1801
Ralph D, McNicholas T 2000 UK management
guidelines for erectile dysfunction. *British Medical
Journal* 321: 499–503

Lue T F 2000 Erectile dysfunction. *New England
Journal of Medicine* 342: 1802–1813

Morgentaler A 1999 Male impotence. *Lancet* 354:
1713–1718

Orth S R, Ritz E 1998 The nephrotic syndrome. *New
England Journal of Medicine* 338: 1202–1211

Respiratory system

الجهاز التنفسي

إن التقييم السريري لتواتر وشدة السعال في المرض من خلال التسجيل بواسطة ميكروفون Microphone يسمح بتقييم موضوعي لمضادات السعال، على الرغم من التموجات التلقائية الكبيرة. لقد أظهر مثل هذا التسجيل أن تقارير السعال الخاصة بالمرضى لا يُعول عليها في تقديم مقارنة دوائية ذات مصدوقية Valid. تعد تأثيرات الدواء القُفَل في السعال ذات أهمية.

مقرات الفعل العلاجية

SITES OF ACTION FOR TREATMENT

مقرات محيطية Peripheral sites

على الجانب الوارد afferent side من منعكس السعال: من خلال إنقاص مدخول المنبهات من الحلق، الخنجر، الرغامي، يمتلك الغلاف الجوي الدافئ الرطب moist تأثيراً مطرباً demulcent على البلعوم.

على الجانب الصادر efferent side من منعكس السعال: التداير التي تُسهل نزع المفرزات (حالات الحُحاط mucolytics، والتزح الوضعي Postural drainage) سوف تنقص كمية السعال المحتاج إليها، من خلال زيادة كفاءتها efficiency.

إن مضاد السعال الأفضل من بينها جميعاً هو نزع سبب السعال نفسه، أي معالجة الحالات المستبطنة مثل الربو، التستيل الأنفي الخلفي postnasal drip أو الجزر المعدي

المُلخَص

- السعال: طَرَز الفعل واستعمال مُضادات السعال
- المنبهات للتنفسية: مكانها في المعالجة
- الفاعل بالسطح للرئوي Surfactant
- المعالجة بالأكسجين: استعمالها وأخطارها
- الهيستامين، ومضادات الهيستامين والأرجيات
- للربو القصبي: أنماطه، طَرَز الوقاية منه، للعوامل المستعملة في المعالجة واستعمالها في الدرجات مختلفة الوخامة للربو
- العدوى infections (راجع للفصل 13)

السعال Cough

ثمة نوعان Sorts من السعال: المفيد وعدم الفائدة. يكون السعال مفيداً عندما يطرد على نحو فعال المفرزات والمواد الغريبة (الأجنبية) من السيل التنفسي، ممعسى آخر عندما يكون السعال طارداً للبلغم Productive؛ يكون السعال عدم الفائدة (عاطلاً) عندما يكون غير غير طارد للبلغم ودائم. يجب أن يسمح للسعال المفيد ليحقق غايته ولا يكتسب إلا عندما يكون منهكاً Exhausting للمريض أو يكون خطيراً، كما في الجراحة العينية. يجب إيقاف السعال المستلم عدم الفائدة. يعد الربو، التهاب الأنف والجيوب، الجزر المريئي أو توليفة من الآخرين معاً من الأسباب المستبطنة الشائعة للسعال المستلم. لقد مُمز التهاب القصبات اليوزيني Eosinophilic حديثاً كسبب هام محتمل؛ يستجيب جيداً للكورتيكوستيرويد استنشاقاً أو فموياً. يجب أن يكتشف الأسلوب الشامل الواضح للسعال المستلم الانتباه إلى العوامل المستبطنة.

¹ تسمى المُطري demulcere باللاتيني التسميت بلطف caress soothingly.

المريحي. عند مرضى فرط ضغط الدم والفشل القلبي، تُعد المعالجة بمثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE السبب الشائع للسعال الجاف.

الجهز العصبي المركزي Central nervous system

قد تفعل العوامل على:

• المسارات السيائية medullary paths لمنعكس السعال

(الأفيونيات Opioids)

• القشرة الدماغية

• المسارات تحت القشرية (الأفيونيات والمهدئات عموماً)

يكون السعال أيضاً تحت تضيق إرادي Voluntary control ويمكن أن يكون قابلاً للتخريض بواسطة عوامل نفسانية المنشأ (مثل القلق بأن لا يسعل عندما يكون فعل السعال من المساوئ الاجتماعية، كما هو في أثناء الأجزاء الهادئة من الحفلة الموسيقية) وينقص بالغفل placebo. تُعد مثل هذه الاعتبارات ذات علاقة بالمداواة العملية practical therapeutics.

كبت السعال COUGH SUPPRESSION

مضادات السعال التي تفعل محيطياً

Antitussives that act peripherally

يجب أن يتوقف المدخنون عن التدخين.

عندما ينشأ السعال من الحنجرة، يمكن أن تستعمل الشرابات Syrups، أقراص المص Lozenges التي تسبب غلالة Coat لاصقة ومهدئة مخففة للبلعوم (المطريات)، مثل اللعوق البسيط Linctus (ولاسيما الشراب ذو الأساس السكري). يكون الأطفال الصغار عرضة لابتلاع أقراص المص ولذا يفضل أن يستعمل لديهم الحلوى ذات العود stick.

تعد اللعوقات مُستحضرات مطرية يمكن استعمالها وحدها وكسواغات Vehicles للعوامل المضادة للسعال النوعية الأخرى. لا تعد البنية constitution الدقيقة لمضادات السعال حاسمة Critical كما كان معروفاً لطلاب الطب في عام

1896.

(يعرف العديد منكم ذلك بأن اللعوقات (البسيطة) المستعملة

كانت أكثر ثخانة مما عليه الآن، وربما كانت اللعوقات التقنية أكثر نجاعة. أما السبب الذي جعلها رقيقة فهو الآتسي. اكتشف بأن عدداً كبيراً من الأطفال أتسى إلى الجراحة يشتكي من السعال، وكانوا قد أعطوا اللعوق، لكن بدلاً من استعمالها كدواء، أخذها الأطفال لأمراة مُسّة في سميثفيلد Smithfield، التي أعطتهم بضع بنسات Penny، أخذت اللعوق وصنعت منها فطائر المربي Jam tarts².

عندما ينشأ السعال من أسفل الحنجرة فإن استنشاق ضئوب الماء water aerosol والبيئة الدافئة غالباً ما تحدث تفريجاً - كذلك استنشاق البخار بالنمط البدائي. غالباً ما يستعمل مركب صيغة³ الجاوي Compound benzoin لتعطى الاستنشاق رائحة علاجية (الاستنشاق العطري aromatic). قد تمتلك هذه المناورة manoeuvre تأثيراً أكثر من الغفل بتعزيز إفراز المخاط المخفف الذي يعطى غلالة مُحصنة للأغشية المخاطية الملتهية. البدائل هي استعمال المثول Menthol واليوكاليبتوس Eucalyptus.

يمكن تطبيق المخدرات الموضعية في المسالك الهوائية لإحصار مستقبلات السعال المخاطية (بتعديل مستقبلات الشد stretch receptors ونهايات الليف C) مباشرة. ينقص إرذاذ اللغزكريين، على سبيل المثال، من السعال أثناء التنظير القصبي بالليف البصري Fibreoptic ويكون فعالاً أيضاً في السعال المعتد الذي قد يرافق سرطانة القصبات.

مضادات السعال التي تفعل مركزياً

Antitussives that act centrally

تكون الوسائل الأكثر توافقاً هي كبت السعال بعض النظر عن سبب السعال غير حصار مركز السعال السنسائي medullary cough centre نفسه. الأفيونيات، مثل الميثادون Methadone والكودين Codeine، تعد فمالة حاداً على الرعم من أن جزءاً من تأثيرها المضاد للسعال يمكن أن يعكس تأثيرها المهدئ على المراكز العصبية الأعلى؛ مع هذا فإن فاعلية مضاد السعال الأفيوني Opiate تكون بوجه عام ذات ترابط

² Brunton L 1897 Lectures on the action of medicines

Macmillan, London

³ بيسم fiar's

بأمراض صدرية مثل التليف الكيسي cystic fibrosis وتوسع القصبات لديهم صعوبة بتصفية صلوهرهم من البلغم اللزج Viscous sputum بالسعال لأن الأهداب القصبية تكون غير فعالة. يمكن أن تنفع الأدوية التي تذيب Liquefy المخاط.

حالات المخاط Mucolytics

يملك الكاربوسيسيتين Carbocisteine والميسيسيتين Mecysteine مجموعات السلفهيدريل الحرة التي تفتح روابط ثنائية السلفيد المخاطية وتنقص من لزوجته. تعطى فموياً أو استنشاقياً (أو بالتستيل Instillation) وقد تفيد على نحو رئيسي خصوصاً عندما يكون الإفراز اللزج مشكلة (التليف الكيسي، العناية في فغر الرغامى). قد تسبب حالات المخاط قهيجاً معدياً معوياً وتفاعلاً أرجحاً.

يعد استنشاق الماء على شكل ضباب aerosol (تنفس فوق حوض ساعن)، رخيصة ومقبولاً، ومعالجة طارئة للبلغم جيدة في توسع القصبات. إن تمويه المريض المصاب بالتحفاف ببساطة يملك تأثيراً نافعاً في خفض لزوجة البلغم.

ألفا دورناز Dornase alfa هو ديوكسي ريبونوكلياز البشري المأشوب المفسفر المرتبط بالغليكوريل. يعطى يومياً استنشاقاً من محلول إرذاذي nebulised يحتوي 2500 وحدة (2.5 ميلي غرام). له قيمة معتدلة فقط عند المصابين بالتليف الكيسي الذين لديهم عيب جيني genetic defect في نقل الكلوريد فيسبب بلغمًا لرحاً بصفة خاصة. إن حصر المسالك الهوائية، بالإضافة إلى البلغم نفسه، يشكل فخاً trap للعوامل المرضية ويؤدي انحلال العدلات الغازية invading neutrophils إلى مستويات كبيرة من DNA الحر واللزج جداً ضمن مسالك CF الهوائية.

اختيار الأدوية لمعالجة السعال

لابد من وجود فكرة صافية (Clear) حول المشكلة المستبطنة قبل البدء بأي معالجة. يكون الأسلوب approach في السعال الذي ينجم عن التستيل الأنفي الخلقي على سبيل المثال مختلفاً عن السعال الذي ينجم عن التهاب الجيوب المزمن أو عن السعال في التهاب القصبات المزمن.

ضعيف مع فاعليتها المسببة لإخماد التنفس. ثمة أهداف غير أفنوية أيضاً حيث أن الديكستروميترفان Dextromethorphan (المصاوغ الأيمن d-Isomer لليفورفانول Levorphanol المضاهي للكودين) والفولكودين Pholcodine يمتلكان تأثيراً مضاداً للسعال لا يمكن إحضاره بالنالكسون Naloxone. ليس لهذه الأفيونيات أيضاً تأثيرات هامة سُكنة أو مُخمدة تنفسية بالجرعات المطلوبة من أجل فعلها المضاد للسعال مؤكدة بذلك على عدم اكتشاف المستقبلات الأفيونية. عادة ما تُصاغ الأفيونيات على شكل لعوقات Linctuses لاستعمالها كمضادة للسعال. إن فرار استعمال أي من هذه العوامل يعتمد كثيراً على التهذئة والتسكين التي قد تكون أفعلاً مفيدة للعوق. قد يُفضل لعوق الميثادون والديامورفين عند المصابين بسرطانة قصبات متقدمة. على نحو متباين، لا يملك الفولكودين Pholcodine فعلاً مهدئاً أو مسبباً للإدمان، يُضمن كثيراً في اللعوقات المتاحة دون وصفة Over-the-counter.

تنقص التهذئة عموماً من حساسية منعكس السعال. إذ تستطيع مضادات الهيستامين المهدئة القديمة، مثل ثنائي فينيل هيدرامين Diphenylhydramine، أن تكبت السعال بأفعال لا تتعلق بمستقبله H₁ - الهيستامينية؛ غالباً ما تسبب الجرعات المطلوبة نعاساً شديداً لذلك يُعد التوليف مع الأدوية الأخرى مثل الفولكودين Pholcodine والديكستروميترفان شائعاً كعلاجات للسعال المتاحة دون وصفة.

حالات المخاط وطارادات البلغم

MUCOLYTICS AND EXPECTORANTS

ينتج على نحو طبيعي 100 ميلي لتر من السوائل من السبيل التنفسي يومياً ويبلغ معظمها. يتألف معظم المخاط التنفسي من الماء وتحم حصاسته المخاطية عن البروتينات السكرية المرتبطة المتصلبة cross-linked مع بعضها بروابط ثنائية السلفيد disulphide bonds. قد يتتح في الحالات المرضية الكثير من المخاط؛ إن نضع exudates بروتينات البلازما التي ترتبط مع البروتينات السكرية وتشكل بلمرات Polymers كبيرة تجعل المخاط أكثر لزوجة. إن المصابين

critical، فلا بد من معرفة المكونات ingredients الفعالة، لأن بعضها يحتوي مضاداً مُسكارينياً، مضاداً هستامينياً أو الفينيلبروبانولامين Phenylpropanolamines (الذي قد يناهض حافضات ضغط الدم). إن استعمال الغليسيرول glycerol أو الشراب Syrup كمستحضر مُطهر للسعال، أو اللعوق البسيطة (حمض الليمون citric acid) قد يكون مبرراً. إن الأساس المنطقي للعوقات المركبة (ديكستروميترفان، سُودُوإيفيدرين، تريزوليدين Triprolidine) مشكوك فيه.

المُنْبَهَات التنفسية Respiratory stimulants

إن الأدوية المستعملة (المُنْعِشَات analeptics) هي مبهات للجهاز العصبي المركزي وتكون جرعتها العلاجية قريبة من الجرعة التي تسبب الاختلاجات. لذا يجب أن تستعمل بحرص شديد.

دوكسابرام Doxapram يزيد من سرعة التنفس وعمقه بتنبه مراكز التنفس السيسائية على نحو مباشر وانعكاسي من خلال الجسم السباتي carotid body. يعطى تسريباً وريدياً مستمراً 1.5 - 4 ميلي غرام/ دقيقة بحسب استحابة المريض. قد يمثل السعال وتشنج الحجرة اللذان يتطوران بعد استعماله عودة الاستجابات المحصنة الطبيعية. تتضمن التأثيرات الضائرة التلملل، النفضان، الحكة، القيء، البهيج واضطراب النظم القلبي، وتسبب عند المريض كذلك الشعور بالنعانة من الدفء الممانسي Perineal؛ قد ترفع الجرعات العالية ضغط الدم.

الأميوفيلين Aminophylline (مركب من الثيوفيلين والإيديتات EDTA) إضافة إلى أفعاله الأخرى هو منبه تنفسي (راجع ما سيأتي) وقد يعطى تسريباً وريدياً بطيئاً (500 ميلي غرام خلال ست ساعات).

الاستعمالات USES

تمتلك المبهات التنفسية دوراً منقوصاً في التدبير العلاجي لفشل التهوية الحاد، مع توافر الطرق الميكانيكية لمساعدة التنفس. تتضمن الأوضاع التي لا تزال تقابل بالمبهات

• الكبت البسيط للسعال عديم الفائدة Simple suppression of useless cough

يمكن استعمال الكوديين، الفولكوديين، الديكستروميترفان، الميثادون واللعوق Linctuses بجرعات كبيرة، غير متكررة. عند الأطفال، غالباً ما يكون السعال مفيداً وتكون التهذئة الليلية ذات فعالية وتريح أكثر من الكوديين. تعدّ مضادات الهيستامين المهدئة ملائمة (مثل بروميثازون Promethazine)، مع أن ثخانة البلغم قد تكون من المساوئ. في الشاهوق (السعال الديكي whooping cough)، يمكن تجربة استعمال الكوديين والأكروبين والمثونترات methonitrate.

• زيادة الإفراز القضي قليلاً وتميع البلغم To increase bronchial secretion slightly and to liquefy what is there

قد يقدم ضيوب الماء مع المنثول والجاوي استنشاقاً أو بدونهما، أو المنثول واليوخالبينوس ارتياحاً غير مؤد.

ربما يفيد الكربوسيسيتين أحياناً أو أي حال آخر للمخاط فموياً. تعدّ للمستحضرات التي تحتوي أي دواء يمتلك فعلاً مساعداً للمُسكارين غير مرغوبة لأنها تسبب ثخانة الإفراز القضي. يجف استنشاق الأكسجين الإفرازات، يجعلها أكثر لزوجة؛ يجب أن يكون الأكسجين فقاعياً bubbled عبر الماء وقد يحتاج المرضى الموضوعين على الأكسجين اتخاذ تدابير لتميع البلغم.

• السعال النشئ من ناحية البلعومي Cough originating in the pharyngeal region

تعدّ اللطويات اللاصقة Glutinous sweets أو لقراص المص (المطويات) التي تتضمن كابت للسعال أو التي لا تتضمنه عندما تستعمل على نحو ملائم، مفيدة.

طارادات البلغم Expectorants

يُقال أما تشجع السعال طارد البلغم بزيادة حجم المعززات القصبية؛ لكن البنية السريرية التي تدعم ذلك قليلة، ولذا فقد لا يكون لها قيمة أكثر من الغفل. تتضمن هذه المجموعات المنصل squil، المايغنينسين guaiphencsin، عرق الذهب Ipecacuanha، كريوزوت Creosotes والريوت الطيارة Volatile oils.

خلطات (مزيج) السعال Cough mixture

يمتلي كتيب الوصفات formulary بتواليف من مضادات السعال، طارادات البلغم، حالات المخاط، موسعات القصص والمهدئات. على الرغم من أن الاختيار لا يكون حاسماً

التنفسية ما يلي:

فشل إنتاج الفاعل بالسطح الطبيعي في متلازمة الضائقة التنفسية (RDS)، التي تحدث عند الوليد. تتوهر الآن شحوم فسفورية تخليقية من أجل التستيل داخل الرغامي لتفعل كعوامل فاعلة بالسطح ومنها: بالميتات كولفوسيرل colfosceril palmitate، ألفابوراكتانت poractant alfa، بيراكتانت beractant. يجب تخزين هذه العوامل وهي باردة، وأن تبع تعيمات المصنّع بعناية لأنه منذ وصولها إلى حرارة الجسم فإن خصائصها الكيميائية الفيزيولوجية تبدل بسرعة. أما وظيفتها فهي تغطية سطوح الأسناخ والمحافظة على سالبيتها Patency، وإعطائها للولدان الخدج المصابين بمتلازمة الضائقة التنفسية، بعدُ جزءاً أساسياً لإنقاذ معدل الوفيات والمضاعفات المديدة لهذه الحالة.

المعالجة بالأكسجين Oxygen therapy

يجب أن يُوصف الأكسجين في المعالجة بالحرص نفسه الذي يوصف فيه أي دواء؛ يجب أن تحدّد الغاية جيداً ويجب أن تراقب تأثيراتها موضوعية objectively.

أما الاستطباب المطلق للإمداد بالهواء الاستنشاقى فهو عدم كفاية الأكسجة النسيجية inadequate tissue oxygenation. قد تكون العلامات السريرية غير دقيقة، لذا يجب أن تقاس غازات الدم الشرياني عند الشك. يمكن افتراض وجود نقص التأكسج النسيجي عندما ينخفض PaO_2 لأقل من kPa 6.7 (50 ميلي ممر زئبق) عند مريض طبيعى سابقاً وهو الآن مصاب بمرض حاد، مثل احتشاء عضل القلب، الاضطراب الرئوي الحاد، فرط جرعة الدواء، الرصح العضلي الهيكلي أو رضح الرأس. يمكن عند المصاب بنقص تأكسج مرمن chronically hypoxic المحافظة على التأكسج النسيجي الكافي عندما يكون PaO_2 أقل من kPa 6.7 بالتلازم المعاوض الذي يتضمن ازدياد كتلة الكرية الحمراء وتبديل ميزات ترابط الهيموغلوبين مع الأكسجين. تستعمل المعالجة بالأكسجين كما يلي:

- المعالجة بالأكسجين العالي التركيز high concentration oxygen therapy تدخّر للحالة التي يكون فيها PaO_2

- السُّورَات exacerbations الحادة لمرض الرئة المزمن مع فرط ثنائي أوكسيد الكربون في الدم Hypercapnia، والتعاس مع عدم المقدرة على السعال، أو تحمل تراكيز منخفضة (24%) من الأكسجين المستنشق (يحتوي الهواء 21% O_2). يمكن أن يثير المبه التنفسي المريض بما يكفي ساعاً بمعالجة فيزيائية فعالة تستطيع، بتسيه التنفس، تحسين التوافق بين التهوية-الإرواء. يمكن أن يُستعمل كندبير قصير الأمد مع مساعدة التهوية بدون تسيب الرغامي⁴ (BIPAP)، وبذلك تُوفر زمناً للمعالجة الكيميائية لضبط العدوى واجتنبات تسيب الرغامي الكامل والتهوية الميكانيكية.
- انقطاع النفس عند الخدج؛ قد ينفع الأميوفيلين والكافيين في بعض الحالات.

اجتنب المنبهات التنفسية عند المصابين بالصرع (اختطار الاحتلاجات). تتضمن موانع الاستعمال النسبة الأخرى مرض القلب الإقفاري، الربو الحاد والوخيم ("الحالة الربوية")، فرط ضغط الدم الرخيم والتسمم الدرقي. الأبخرة المهيحة، المستنشقة، تمتلك تأثيراً منعشاً عصبياً في الإغماء خصوصاً إذا كان نمسي المنشأ، كما في محول الأمونيا العطري (Sal volatile). فهي دون شك تستذكر أحياناً خروج وهروب الأرواح إلى محطاتها المخصوصة⁵.

الفاعل بالسطح الرئوي

Pulmonary surfactant

تنتج جملة الفاعل بالسطح الداخلي المنشأ توتراً سطحياً منخفضاً ثانياً في الأسناخ، فتقي من الوَهْط collapse. يحدث

⁴ ضغط إيجابي في المسلك الهوائي ثنائي المستوى: يعطى الهواء (القصي بالأكسجين 24% أو 28% عند الضرورة) عبر قناع وجهي مناسب مغلق، بضغط إيجابي 14 - 18 سنتسي متر من الماء لدعم الشهيق، ثم يضبط 4 سنتسي متر من الماء خلال الزفير لمساعد على صيانة سالكية المسالك الهوائية المعبرة في الأسناخ.

⁵ Thomas Sydenham, 1624 - 89. He was referred to as the English Hippocrates due to his classic description of diseases.

منخفضاً ومرتافقاً مع PaCO_2 طبيعي أو منخفض (النمط I من الفشل التنفسي)، كما في: الانصبام الرئوي، الالتهاب الرئوي، الوذمة الرئوية، احتشاء عضل القلب، وعند الفتيان المصابين بالربر الوخيم الحاد. قد تستعمل تراكيز أكسجين تصل حتى 100% لفترات قصيرة، عندما يكون ثمة اختطار لتحريض نقص التهوية واحساس CO_2 قليلاً.

• المعالجة بالأكسجين المنخفض التركيز low concentration oxygen therapy تُؤخّر من أجل الحالة المنخفضة من PaO_2 التي تشارك مع ارتفاع PaCO_2 (النمط II من الفشل)، تشاهد على نحو غطي خلال سوّرات الداء الرئوي المُسد المزمن COPD. يتنبه التنفس بارتفاع PaCO_2 ولكن هذا التحكم يكون قليلاً blunted عند المصابين بالفرط المزمن لثنائي أوكسيد الكربون في الدم الذين يكون لديهم السوق drive التنفسي آتياً من نقص التأكسج. إن ارتفاع PaO_2 عند هؤلاء المرضى بإعطائهم تراكيز مرتفعة من الأكسجين ينزع منهم تنبيه التهوية، يبالغ في احتباس CO_2 وقد يسبب حمّاض تنفسي ممت. إن الغرض من المعالجة عند مثل هؤلاء المرضى تقديم الأكسجين الكافي فقط ليخفف نقص التأكسج دون أن يبالغ في فرط ثنائي أوكسيد الكربون في الدم والحمّاض التنفسي؛ يجب أن لا يزيد في الحالة الطبيعية تركيز الأكسجين المستنشق عن 28% وأحياناً قد يكون 24% كافياً.

• المعالجة بالأكسجين المنزلية المديدة المستمرة (LTOT) Domiciliary oxygen therapy تعطى للمرضى المصابين بنقص تأكسج مستلزم والمصابين بالقلب الرئوي الراجع عن الداء الرئوي المُسد المزمن (راجع ما سيأتي). يقدم الأكسجين للمرضى بواسطة جهاز تركيز الأكسجين (Oxygen concentrator). تشير البينة من تجربة سريرية بأن أخذ الأكسجين أكثر من 15 ساعة يومياً يحسّن البقية.

الهستامين ومضادات الهستامين والأرجيات

Histamines, antihistamines and allergies

الهستامين هو أمين طبيعي الظهور أدهش fascinated

اختصاصي الفارماكولوجيا والأطباء. يوجد في معظم أنسجة الجسم بشكل مرتبط عاطل، ويوجد على نحو سائد ضمن نسيج الخلايا البدنية، ويطلق الهستامين الحر الفعّال فارماكولوجياً استجابة للتنبيه مثل الرضح الفيزيائي أو التفعيل بتوسط IgE. يمكن لعدة مواد كيميائية أيضاً أن تطلق الهستامين. لا تمتلك أكثر هذه المواد قوة (الإنزيمات الحالة للبروتين وزعاف الحية snake venoms) مكاناً في المداواة، لكن عدداً من الأدوية المفيدة، مثل دي - توبوكورارين d-tubocurarine والمورفين وحتى بعض مضادات الهستامين، تسبب إطلاقاً للهستامين. عادةً ما يكون التأثير التآفسي anaphylactoid (المعتمد على IgE مثلاً) خفيفاً سريرياً ويسبب نقصاً عابراً في ضغط الدم أو تفاعلات جلدية موضعية؛ لكن قد يحدث تشنج قصبي هام عند المصابين بالربر.

تستوحي الوظائف الفيزيولوجية للهستامين من خلال توزيعه في الجسم.

- في ظواهر epithelia الجسم (الأمعاء، السيل التنفسي وفي الجلد) يُطلق استجابةً للغزو بمواد أجنبية.
- في الغدد (الغدة، الأمعاء، اللعابية، الدرقية)، يتواسط جزءاً من عملية الإفراز الطبيعية.
- في معظم الخلايا القريبة من الأوعية الدموية يقوم بدور في تنظيم دوران الأوعية الدقيقة.

يفعل الهستامين كهرمون موضعي (autocoid) بطريقة شبيهة للسروريتين أو البروستاغلاندينات، فهو مثلاً يفعل مباشرة ضمن الجوار Vicinity من مكان إطلاقه. في سياق الإفراز المعدي، على سبيل المثال، يسبب تنبيه المستقبلات الخلوية التي تحتوي الهستامين إطلاقاً للهستامين الذي يعمل بدوره على مستقبلات الخلايا الجدارية Parietal cells التي تُعزّز عندئذ أيونات الهيدروجين (راجع الإفراز المعدي فصل 31).

الأفعال Actions. إن أفعال الهستامين الهامة سريرياً هي على:

العضلات الملساء. يسبب الهستامين عموماً تقلص

العضلات الملساء (ما عدا الشريينات arterioles، لكن تتضمن الشرايين الأكبر). يكون تيبهه للرحم عند المرأة غير هام. قد تُحرّض نوبة تشنج قصبي سريعة عند الأشخاص الذين لديهم أرجحية، ولاسيما الربو.

الأوعية الدموية. تتوسع الشريينات، ونتيجة ذلك ينخفض ضغط الدم. يكون هذا الفعل، مقابل تقلص الشرايين الأكبر، ناجماً جزئياً عن إطلاق أكسيد النترك NO من البطانة الوعائية للشريينات استجابة لتفعيل مُستقبلة الهيستامين. تزداد أيضاً نفوذية الشعيرات capillary، ولاسيما الأوردة خلف الشعيرات، مسببة الوذمة. تتمثل هذه التأثيرات على الشريينات والشعيرات بمكونات البينغ flush والانتبار wheal من الاستجابة الثلاثية التي وصفت من قبل توماس لويس⁶ Thomas lewis. يشكل الجزء الثالث، الوهيج flare، هو توسع الشريينات الناجم عن منعكس محواري مطلقاً البيبتيدات العصبية من نهايات الليف C-.

الجلد. يسبب الهيستامين المنطلق في الجلد حكة itch.

الإفراز المعدي. يزيد الهيستامين محتويات العصارات المعديّة من الحمض والبسين. يمكن أن يستبق ذلك بالأفعال التي سبق ذكرها، بالصدمة التأقانية، التي قد تكون ناجمة في جزء كبير منها عن إطلاق الهيستامين، تتميز بوهط دوراني وتضيق قسبي. يعاد الأدرينالين الدرياق antidote السريع الفعالية (إبينفرين) (راجع ما سيأتي)، وقد تعطى مضادات H₁ الهيستامينية أيضاً.

الاستقلاب. يتشكل الهيستامين من الحمض الأميني الهستيدين Histidine ويعطل معظمه بسرعة الأمين methylation والنفيلة deamination. على نحو شائع كما في الهرمونات الموصفة الأخرى، تُعد هذه العملية سريعة جداً.

مناهضات مُستقبلة H₁ و H₂ الهيستامينية

HISTAMINE - H₁ AND H₂ - RECEPTOR ANTAGONISTS

يمكن أن تُعكس تأثيرات الهيستامين بثلاث طرق:

• باستعمال دواء ذي تأثيرات معاكسة، فمثلاً يضيق

الهيستامين القصبات ويسبب توسع الأوعية ويزيد نفوذية الشعيرات. ينتج الأدرينالين (إبينفرين) بتفعيله للمستقبلات ألفا (α) وبيتا-2 (β₂) الأدرينية تأثيرات معاكسة - تعزى referred إلى المناهضة الفيزيولوجية physiological antagonism.

- بإحصار ربط الهيستامين إلى مقرّ فعله (المستقبلات)، يستعمل مثلاً المناهضات التنافسية للمستقبلة H₁ و H₂.
- بالوقاية من إطلاق الهيستامين من خلايا التخزين؛ تستطيع القشرانيات السكرية وكروموجليكات الصوديوم كبت إطلاق IgE المحرض من الخلايا البدنية. تمتلك ناهضات بيتا-2 (β₂) تأثيراً مشابهاً.

لقد أدخلت في البداية الأدوية التي تحصر تنافسياً مستقبلات H₁ الهيستامينية وسميت تقليدياً "مضادات الهيستامين antihistamines" إنها تثبّط على نحو فعال مكونات الاستجابة الثلاثية وتقي جزئياً من تأثير الهيستامين المقص لضغط الدم، لكن لا تؤثر على الإفراز المعدي المحرض بالهيستامين. لقد كانت الطريقة المعيارية لاحتبار قدرة المريض على إفراز الحمض المعدي هي حقن الهيستامين بعد إعطائه جرعة كبيرة بدئية من مضاد الهيستامين الاعتيادي (مستقبلة H₁) لتحصر التأثيرات الأخرى (غير المرغوبة) للحقن. لقد أدى البحث عن أدوية تستطيع إحصار الإفراز المعدي المحرض بالهيستامين (راجع الفصل 31) إلى اكتشاف مستقبل H₂⁻ واستنسخت cloned الآن مستقبل ثالثة (مستقبلة H₃⁻) لكن أهميتها السريرية غير محددة. في الخلاصة:

- مستقبل H₁: تتواسط الوذمة والتأثيرات الوعائية للهيستامين (راجع ما سبق).
- مستقبل H₂⁻: تتواسط التأثير على الإفراز المعدي.

لذا تصنف مناهضات الهيستامين كآلآتي:

- مناهضات مستقبل H₁ الهيستامينية (راجع الوصف التالي).
- مناهضات مستقبل H₂ الهيستامينية: Ranitidine, Nizatidine, Famotidine, Cimetidine (راجع الفصل

(31).

⁶ Lewis T et al 1924 Heart 11:209

مناهضات مستقبلية H_1 الهستامينية

HISTAMINE H_1 RECEPTOR ANTAGONISTS

إن مصطلح مضاد الهستامين غير مقبول لأن مناهضات الجيل الأول القديمة (راجع ما سيأتي) تُظهر غالباً فعالية حصر ضد المستقبلات المُسكارينية، وضد السيروتونين والمستقبلات ألفا الأدرينية. تعدّ هذه الملامح من المساوئ عندما تستعمل مضادات H_1 الهستامينية لمناهضة تأثيرات الهستامين النوعية، من أجل الأرجية مثلاً. لذا فإن ظهور مناهضات H_1 الجيل الثاني التي كانت أكثر انتقائية لمستقبلات H_1 وخالية من التأثيرات المضادة للمُسكارين والتأثيرات المهدئة (راجع ما سيأتي) يعدّ تقدماً هاماً. يمكن مناقشتها مع بعضها.

الأفعال Actions. تُعاكس مضادات المستقبلية H_1 الهستامينية، بدرجات مختلفة، التأثيرات المحررة للهستامين. تثبط بقوة جميع مكونات الاستجابة الثلاثية (تأثير المستقبلية H_1 البقية)، لكنها تحصر جزئياً التأثير الخافض لضغط الدم للجرعة العالية من الهستامين (تأثير مختلط للمستقبلية H_1 , H_2). ولقد أهمل استعمالها في الربو، إذ إن الوسائط غير الهستامينية، مثل السيستينيل ليكوتروينات *cysteinyl-leukotrienes*، هي من المضيقات *constrictors* السائدة. تعدّ مضادات H_1 الهستامينية مثبطات قابلة للتغلب *surmountable* تنافس فعل الهستامين. إن مضادات H_1 الهستامينية أكثر فعالية إذا استعملت قبل تحرر الهستامين. يمكن تحصيل معاكسة تأثيرات الهستامين بعد إطلاقه بسهولة أكبر بمناهضته فيزيولوجياً بالأدريناлин (أبينفرين)، الذي يستعمل كحط علاجي أولي في التفاعلات الأرجية المهددة للحياة.

يُسبب الجيل الأول التقيح من مضادات H_1 الهستامينية التقيح *drowsiness* ويجب تحذير المرضى من ذلك، كما في قيادة السيارة وشعيل الماكينات، والتأثيرات المُضافة مع الكحول. على نحو تناقضي، يسيء لتنبية الجهاز العصبي المركزي في صرع الغيبوبة (الصرع الصغير) بالجرعات العلاجية، ويتبع فرط جرعة مضادات الهستامين حدوث النوبات الصرعية. يتفد الجيل الثاني الجديد من مضادات

H_1 الهستامين على نحو قليل عبر الحاجز الدموي الدماغي ويكون حالياً تقريباً من هذه التأثيرات. تعدّ أحياناً التأثيرات المضادة للمُسكارين للجيل الأول من مضادات H_1 الهستامينية من الميزات العلاجية في الباركنسونية وداء الحركة. الحرائك الدوائية *Pharmacokinetics*. تؤخذ مضادات H_1 فموياً وتمتص بسهولة. ويستقلب معظمها في الكبد. قد يكون إفراغها في لبن الثدي كافياً ليسبب التهدة عند الرضع. عادة ما تعطى عن طريق الفم ويمكن أن تعطى عضلياً ووريدياً.

الاستعمالات Uses. تستعمل مضادات H_1 الهستامينية للتفريح الأعراضية للأرجية كما في حمى الكلا والشرى (راجع ما سيأتي). تمتلك مضادات H_1 الهستامينية بجماعة علاجية متشابهة كثيراً

مُضَادَاتُ مُسْتَقْبَلَةِ H_1 الهستامينية الفردية

INDIVIDUAL H_1 - RECEPTOR ANTHISTAMINES

الجيل الثاني غير المهدئ

Nonsedative second-generation

إن هذه الأدوية الجديدة ذات انتقالية نسبية لأجل مستقبلات H_1 الهستامينية، تدخل الدماغ بسهولة أقل من مضادات الهستامين المبكرة *earlier* (الأسبق) وتقصها التأثيرات الحانية المضادة للمُسكارين. تتجلى الفروق الرئيسية في مدة فعلها.

Cetirizine السيتيريزين (عمره النصفى 7 ساعات)،
Loratadine اللوراتادين (عمره النصفى 15 ساعة)
والتيرفينادين *terfenadine* (عمره النصفى 20 ساعة) تُعد فعالة عند أخذها مرة واحدة يومياً وملائمة للاستعمال العام. *Acrivastine* أكريفاستين (عمره النصفى 2 ساعة) ذو فعل قصير لذا يفضل ادخاره للمعالجة المتقطعة *intermittent therapy*، فعلى مبيب المثال عندما تحدث أعراض اختراقية عند مريض يستعمل معالجة الموصعية في حمى الكلا. تتضمن مضادات الهستامين الأخرى غير المهدئة ما يلي: *levocetirizine*, *tirazine*, *fexofenadine*, *desloratadine*.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. يستطيع التيرفينادين

الوحيد الذي يسبب الأعراض، إذ تكتنف العديد من الوسائط الكيميائية الأخرى أيضاً، مثل الليكوترينات Leukotrienes والبروستاغلاندينات. لذا فإن فائدة مضادات مستقبلات H_1 الهيستامينية في الحالات الأرجية متغيرة، اعتماداً على المدى الذي يسببه الهيستامين من تظاهرات سريرية بدلاً من الوسائط الأخرى.

حمى الكلا Hay fever. إذا كانت الأعراض محددة بالتهاب الأنف، تطبق موضعياً القشرانيات السكرية glucocorticoid (بيكلوميثازون، بيتاميثازون، بوديزونيد bud-*esonide*، فلونيسوليد flunisolide أو تريامسينولون)، أو الالايبراتروبيوم *Ipratropium*، أو كروموجلوكات الصوديوم كبحاخ أو نفخات insufflation غالباً ما تكون كل ما هو مطلوب. تستجيب الأعراض العينية وحدها لقطرات كروموجلوكات الصوديوم Sodium cromoglicate. عندما تحدث الأعراض الأنفية والعينية، أو عندما توجد كذلك الحكة في الحنك والأذنين، فيوصى باستعمال مضادات H_1 الهيستامينية غير المهدئة مجموعياً. إن مضيقات الأوعية المحاكية للودي مثل الإيفيدرين *ephedrine*، فعالة فوراً إذا طبقت موضعياً، لكن يحدث تورم ارتدادي rebound swelling في الغشاء المخاطي الأنفي عند إيقاف الدواء. قلما يرر استعمال القشرانيات السكرية مثل البريدنيزولون *prednisolone* عند المصابين بدرجة وخيمة إذ تقدم تفريخاً لفترة قصيرة كما في الامتحانات⁷ الأكاديمية.

إنقاص التحسس Hyposensitisation. إن الحقن تحت الجلد المتدرج مع زيادة الكميات من العشب grass وخلصات طلع الأشجار tree pollen extracts يعد خياراً من أجل حمى الكلا الأرجية العصبية seasonal allergic عن غبار الطلع (التي لا تستجيب للأدوية المضادة

terfenadine أن يطيل فاصلة QTc على سطح مخطط كهربية القلب ECG. ربما يحدث هذا عندما تزداد الجرعة الموصى بها أو عندما يعطى الدواء مع مواد تحصر الاستقلاب الكبدى. إذ تعتمد على الشكل النمائل فقط isoform، أي 3A4 من السيوكروم P450، تتضمن الأدوية المسببة الأريثميسين، الكيتوكوبازول، وحتى عصير فاكهة الكريب grapefruit juice. يعد الفيكسوفينادين fexofenadine مستقبلاً فعالاً للترفينادين ويبدو أنه مأمون من هذه الناحية.

عوامل الجيل الأول المهدئة

Sedative first - generation agents

الكلورفينيرامين *Chlorpheniramine* (عمره الصفي 20 ساعة) يعد فعالاً عندما يكون الشرى سائداً، ويكون فعه المهدئ عندئذ مفيداً.

ثنائي فينيل هيدرامين *diphenhydramine* (عمره النصفى 32 ساعة) يعد مهدئاً قوياً وله تأثيرات مضادة للمسكارين، يستعمل أيضاً في الباركنسونية وداء الحركة.

بروميثازين *Promethazine* (عمره الصفي 12 ساعة) يستعمل كمهدئ قوي وكمثوم عند البالغين والأطفال.

أليممازين *Alimemazine*، والأزاتادين *Azatadine* والبرومفينيرامين *Prompheniramine*، والكليماستين *Clemastine*، والسيروهيتادين *Cyproheptadine*، وثنائي فينيل البيرالين *Diphenylpyraline*، والدوكسيلامين *Doxylamine*، والهيدروكسيزين *Hydroxyzine* والتريريوليدين *Triprolidine* تُعد جميعها عوامل متشابهة.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. تتضمن فضلاً عن التهدة: الدوار، التعب، النرق، الأرق، الرعاش، والتأثيرات المضادة للمسكارين، مثل جفاف الفم، تشوش الرؤية والاسرعاج للمعدي المعوي. وقد يحدث التهاب الجلد، فقد الكريات الحبية. يجمع عن السم السم الوعيم بفرط الجرعة السبات وأحياناً الاختلاجات.

التدبير العلاجي الدوائي لبعض حالات الأرجية

DRUG MANAGEMENT OF SOME ALLERGIC STATES

يطلق الهيستامين في بعض الحالات الأرجية، لكنه ليس

⁷ أعطي رجل مصاب بحمى الكلا الوعيمة حقنة مدخرية depot injection على الأقل من الكورتيكوستيرويد كل عام لمدة 11 عاماً وتطور لديه نخر العظام الأوعية avascular necrosis في رأسي العظمين، بعد التعرض للكورتيكوستيرويد مُصاعنة غير شائعة ولكنها وخيمة. Nasser S M S. Ewan P W 2001 British Medical Journal 322 1589

للأرجية)، وكذلك الخلاصات المستأرجة من النحل *bee* والرنيبور *wasp* عند الأشخاص المعرضين لأرجية هذه السموم *venoms* (قد يكون التعرض مُهدداً للحياة). يجب إتاحة سهيلات الإنعاش القلبي الرئوي العاجل إذا كان هناك اختطار من التأق *anaphylaxis*.

الشرى *Urticaria*، راجع الفصل 8

الصلمة التأقانية *Anaphylactic shock*، راجع الفصل 8

الربو القصبي Bronchial asthma

يصيب الربو حوالي 10 - 15% من سكان المملكة المتحدة. وهذا الوباء بازدياد.

بعض الفيزيولوجيا SOME PATHOPHYSIOLOGY

تصبح القصبات مُفرطة التفاعلية *hyperreactivity* نتيجة استدامة العملية الالتهابية استجابة لعدد من المنبهات التي تتضمن عوامل بيولوجية، مثل المستأرجات *allergens*، الفيروسات والمواد الكيميائية البيئية مثل الأوزون *ozone* وغلوتار الألدهيد *glutaraldehyde*. تتحرر الوسائط *mediators* الالتهابية من الخلايا الالتهابية، اليوزينية، العدلات، الوحيدات والبلاعم. يسبب إيجاز بعض الوسائط مثل الهيستامين وإطلاقها تفاعلاً قصبياً فورياً. تشكل الوسائط الأخرى بعد تفعيل الخلايا وتسبب تضيقاً قصبياً أكثر استمراراً؛ تتضمن هذه الوسائط مُستقلبات *metabolites* حمض الأراكيدونيك *arachidonic acid* من السيكلوأكسجيناز، مثل البروستاغلاندين D_2 ومن الليبواكسجيناز، مثل سبل سستينيل ليكوتروين D_4, C_4 (Cysteinyl - Leukotrienes D_4, C_4). إضافة للعامل المنشط للصفائح (PAF) الذي يكون ممزاً بدرجة متزايدة كوسيط هام (راجع الفصل 15).

إن الأهمية النسبية للعديد من الوسائط غير محدد بدقة ولكنها تتأثر لتتج وذمة مخاطية، إفرازاً مخاطياً وصرراً في الظهارة المهددة. يسمح حرق الحائل الظهاري المُحصص بمداومة فرط التفاعلية *hyperreactivity* بالمواد المضيق للقصبات أو بالمتنكسات المخوارية الموضعية عبر الألياف العصبية المُتقرصة

(المُكشوفة) *exposed nerve fibres*. تكون النتيجة الأزيز *whoeezing* وعُسْر التنفس *breathlessness*. تمنع التبدلات القصبية أيضاً إتاحة وصول الدواء المستنشق إلى المحيط، الذي يكون السبب في فشل التفريغ التام.

يشبه الربو بعض الاضطرابات المزمنة الشائعة (فرط ضغط الدم، السكري)، فهو اضطراب جينائي *polygenic* ذو مواضع ارتباط جينية مسقة إما مع الغلوبولين المناعي E (IgE) المتزايد الإنتاج أو مع القصبات مُفرطة التفاعلية في بعض العائلات التي بينت التقارير ازدياد في وقوع الربو لديها.

يحدث في النوبة المبكرة فرط قهوية بحيث يصاب PaO_2 وينخفض $PaCO_2$ ولكن مع ازدياد انسداد المسالك الهوائية ينحدر PaO_2 ويرتفع $PaCO_2$ ، مشيراً إلى نوبة ربوية خطيرة.

أنماط الربو TYPES OF ASTHMA

الربو المترابط مع تفاعلات أرجية نوعية

Asthma associated with specific allergic reactions

يعد النمط الخارجي *extrinsic* شائعاً ويحدث عند المرضى الذين يطورون الأرجية *allergy* للمواد المستصدية المستنشقة. غالباً ما يكون المرضى تأبيين *atopic* ويظهرون استجابات إيجابية لاختبار الوخز الجلدي *skin prick test* تجاه المستضدات نفسها. يكون تفاعل فرط الحساسية في الرئتين (والجلد) من النمط العاجل (type I)، ويكتنف تفعيل الغلوبولين المناعي E- (IgE) بتوسط الخلايا البدنية. إن لاجتباب المستأرج علاقة خاصة مع التدبير العلاجي لهذا النمط من الربو.

الربو غير المترابط مع أرجية معروفة

Asthma not associated with known allergy

يتعرض بعض المرضى للأزيز وعُسْر التنفس في غياب أي مستأرج أو تأب *atopy* واضح. يعد هؤلاء المرضى مصابين بالربو الداخلي *intrinsic* وبسبب فقدان القدرة على تحديد المستأرج، فإن اجتباب المستأرج ليس له مكان في التدبير العلاجي.

الربو المحرض بالتمرين Exercise-induced asthma

يطور بعض المرضى الأزيز الذي يحدث بانتظام بعد بضع

occupation، لكنه غير عملي إذا كان منتشرًا كما في سوس غبار المنسرل house-dust mite.

إنقاص الالتهاب القصبي وفرط التفاعلية

Reduction of bronchial inflammation and hyperreactivity

لما كان الالتهاب مستديمًا persistent مركزياً لفرط تفاعلية hyperreactivity القصبية، فإن استعمال الأدوية المضادة للالتهاب يعدُّ منطقيًا.

القشرانيات السكرية Glucocorticoids (راجع الفصل 34) تحدث تناقصًا تدريجيًا في فرط التفاعلية hyperreactivity القصبية. تعدُّ ركنًا أساسيًا في معالجة الربو. لا تزال الآليات الدقيقة مختلف عليها ولكن ربما تتضمن: تثبيط تدفق الخلايا الالتهابية إلى الرئة بعد التعرض للمستأرج؛ تثبيط إطلاق الوسائط mediators من البلاعم واليوزينات وإنقاص تسرب الأوعية الدقيقة microvascular leakage الذي تسببه الوسائط. تتضمن القشرانيات السكرية المستعملة في الربو البريدنيزولون (فمويًا)، والبيكلوميثازون، Fluticasone و budesonide (استنشاقًا) (راجع الفصل 34).

كروموجلبيكات الصوديوم Sodium cromoglicate (cromolyn, intal) تُضعف الاستجابة العاجلة تجاه المستأرج وكان يعتقد سابقًا بأنها تفعل بتثبيط إطلاق الوسائط mediators من الخلايا البدينة mast cells. توحي البيئة الآن بأنها تنشط الاستجابة الأرجية المآخرة وفرط تفاعلية القصبات، وتشير إلى تأثيرات الكروموجلبيكات على الخلايا الالتهابية الأخرى وعلى المنعكسات المحوارة الموضعية local axon reflexes، تمتص الكروموجلبيكات بصعوبة من السبيل المعدي المعوي ولكن تمتص جيدًا من الرئتين، وتعطى استنشاقًا (كمسحوق، ضوب أو رذاذ nebulizer). تطرح بدون تبدل في البول والصفراء.

* أدخل الكروموجلبيكات في عام 1968 كترخيص لعمل نفد من قبل مدير شركة البحث المصاب بالربو (REC أنتوسي Altounyan) على نفسه. نستطيع أن نُعجب بالذكور أنتوسي دون أن نُجِدَ هذا كطريقة مفضلة لحري الكيانات الكيميائية الجديدة.

دقائق من التعرير. تحدث استجابة شبيهة بعد استنشاق الهواء البارد إذ يبدو أن الآلية الشائعة هي تخفيف المسالك الهوائية airway drying. إن استنشاق داهص مستقبلية β_2 الأدرينية، كروموجلبيكات الصوديوم أو أحد مائهضات مستقبلية الليكوتروينات الحديثة (راجع ما سيأتى) على نحو مسبق لأي تحدٍ يقي من التضيق القصبي.

الربو المتداوم مع الداء الرئوي المُسد المزمن

Asthma associated with chronic obstructive pulmonary disease

يتعرض عدد من المصابين باسداد المسالك الهوائية إلى تغيرات هامة في مقاومة المسالك الهوائية وتتفاوت منفعتهم من أدوية الربو الموسعة للقصبات. لابد من تمييز الوجود المشترك coexistence للربو مع الداء الرئوي المُسد المزمن عند بعض المرضى، وتقييم استجاباتهم للموسعات القصبية أو القشرانيات السكرية لفترة من الزمن (كاختبار منهجي لوظيفة التنفس قد لا يمكن أن يعول عليه للتكهن بالاستجابة السريرية في هذه الحالة).

أساليب المعالجة APPROCHES TO TREATMENT

من خلال مجمل المناقشات السابقة، تعد الأساليب التالية للمعالجة منطقية:

- الوقاية من التعرض للمستأرجات
- إنقاص الالتهاب القصبي وفرط التفاعلية
- توسيع القصبات الضيقة.

يمكن إنجاز هذه الأغراض كما يلي:

الوقاية من التعرض للمستأرج (المستأرجات)

Prevention of exposure to allergene(s)

يلتزم هذا الأسلوب المصابين بالربو الخارجي. يساعد استعراف العامل المستأرج بأخذ تاريخ المريض (حدوث الأزيز استجابة للتماس مع الأعشاب، الطلع، الحيوانات)، بالحقن اللوحزي داخل أدمة الجلد للمستأرج الانتقائي selective allergen أو بإبضاح نوعية العلوبولين المناعي E (IgE) في مصل المرضى (اختبار RAST). يمكن عمليًا اجتساب المستأرج عندما يتعلق مع بعض الأوضاع النوعية، مثل المهنة

لما كانت الكروموجليكات لا تناهض التأثير المضيق القصبي لوسائط، فإن الكروموجليكات غير فعالة في إلغاء التوبة الموجودة، فهي مثلاً تقي من تضيق القصبات بدلاً من تحريض التوسع القصبي. تستعمل مستحضرات خاصة من أجل التهاب الأنف الأرجي والتهاب الملتحمة الأرجي.

إن كروموجليكات الصوديوم فعالة في الربو الخارجي (الأرجي) الذي يتصنّع الربو عند الأطفال، والربو المحرّض بالتمرين، ولكن استعمالها قد انحط بسبب بجماعة ومأمونية الجرعة المنخفضة الانشاقية من القشراني السكري التي أصبحت ظاهرة.

هي مركب غير سمّي بوضوح. فيما عدا السعال وتشنج القصبات المحرّض بالمسحوق فقلماً تسبب تفاعلات أرجية. وقد ينتج تطبيقها على العين إحساساً لاسعاً stinging موضعياً وقد يسبب الشكل الفموي الفثان.

نيدوكروميل الصوديوم (Tilade) Nedocromil sodium يشابه بشكالة profile أفعاله مع الكروموجليكات ولكن ليس له علاقة بنيوية معها ويمكن أن يستعمل كضبوب مفاًس metered aerosol بدلاً من الكروموجليكات.

أدوية أخرى Other drugs. الكيتوتيفين: Ketotifen هو مُحَصَر مُسْتَقْبَلَة H_1 الهيستامينية يؤثر كذلك كمضاد للربو ولكن منفحته لم تتوضح على نحو حاسم. يسبب النعاس على نحو شائع مثل باقي مضادات الهيستامين.

توسيع القصبات الضيقة

Dilatation of narrowed bronchi

يحدث ذلك بدرجة فعالة بالمناهضة الفيريولوجية لتقلص العضلات القصبية، بتنبية الآليات الأدرينية الموسعة للقصبات. تبدأ المناهضة الفارماكولوجية لمضيقات القصبات النوعية أقل فعالية لأن الوسائط الفردية ليست مسؤولة وحدها عن الجزء الكبير من القبض القصبي (أستيل كولين، أدنيوزين، ليكوتروين) أو لأن الوسيط لا يفرز حتى خلال نوب الربو (الهيستامين).

ناهضات المستقبل β_2 الأدرينية β_2 -adrenocaptor agonists. إن المستقبلات الأدرينية السائدة في القصبات هي

من نمط β_2 ويسبب تنبيهها ارتخاء العضلات القصبية. كذلك يُبَيَّنُ تمثيل المستقبل β_2 الأدرينية الخلايا البدينة. تتضمن الناهضات agonists المستعملة كثيراً: *salbutamol*، *terbutaline*، *fenoterol*، *salmeterol* وقد نوقشت في الفصل 22. إن السالميترول *salmeterol* أطولها فعلاً بسبب مراسي سلسلته الجانبية الأليفة للشحم *lipophilic side chain* anchors فإن مجاورة الدواء للمستقبل في الغشاء *membrane* adjacent، تبطل نزع النسيجي *tissue washout*.

تعد ناهضات المستقبل الأدرينية الأقل انتقائية مثل الأدرينالين (أينيفرين)، الإيفيدرين، الإيزوبثالين *isothaline*، الإيزوبرينالين *isoprenaline* والأورسي برينالين *Orciprenaline* أقل مأمونية، ربما بسبب على الأرجح اضطرابات نظم قلبية. يسهم نشاط المستقبل ألفا في تضيق القصبات ولكن ناهضات المستقبل ألفا الأدرينية α -adrenoceptor antagonists لم تثبت فعاليتها في الممارسة.

الثيوفيلين *Theophylline*، ميثيل زانتين *methyl-xanthine*، يرحي العضلات القصبية، على الرغم من ذلك فإن طرّز فعله الدقيق لا يزال قيد المناقشة. يبدو أن تثبيط الفوسفودايستراز (PDE) لاسمما النمط الرابع للشكل المائل *type 4 isoform* هو التفسير الأرجح لتأثيراته الموسعة للقصبات وتأثيراته المضادة للالتهاب التي ذكرتها التقارير حديثاً. ربما يكون حصار مستقبلات الأدينوزين غير هام. تحضّن أفعال الثيوفيلين الأخرى تأثيراته على الميقاتية *chronotropic* والتقلص العضلي *inotropic* في القلب وتأثيره المباشر على معدل إنتاج البول (إدرار البول).

عادة ما يكون امتصاص الثيوفيلين من السبيل المعدي المعوي سريعاً وباماً. يستقلب حوالي 90% منه في الكبد وثمة بيئة على أن هذه العملية قابلة للإشباع *saturable* بالجرعات العلاجية. أما عمره النصفي (8 ساعات) فهو عرصه للاختلاف الكبير، إذ يطول عند المصابين بمرض قلبي رئوي وخيم وعند المصابين بالشمع. تشارك السمنة *obesity* والحداج *prematurity* مع نقص معدلات الإطراح، بينما يُعزّز تدخين التبغ *Tobacco* تصفية الثيوفيلين من خلال تحريض

القلب، نقص ضغط الدم، نقص بوتاسيوم الدم والتوب الصرعية. يجب إعطاء المسمم المُنشَّط *activated charcoal* كل 2 - 4 ساعات حتى يصبح التركيز البلازمي أقل من 20 ميلي غرام/ لتر. تعدُّ إعاضة البوتاسيوم هامة للوقاية من اضطراب النظم. يستعمل الديازيبام لضبط الاحتجاجات.

الموسعات القصية المضادة للمُسكارين Antimuscarinic bronchodilators. إن إطلاق الأسيتيل كولين من نهايات العصب المبهمي *vagal* في المسالك الهوائية وكذلك تفعيل مستقبلات (M_3) المُسكارينية الموجودة في العضلات الملساء القصية يسبب تضيقاً قصياً. يسبب حصار هذه المستقبلات بالأترويين توسعاً قصياً، على الرغم من أن مُضادَّات المُسكارين المفضلة في الممارسة السريرية هي *ipratropium* أو *الأوكسي تروبيوم oxitropium*. لا تشبه هذه المركبات التخليقية الأترويين، وهي جزئيات مشحونة دائماً، وتقي من الامتصاص الهام بعد الاستنشاق وبذلك تقلل من التأثيرات المضادة للمُسكارين خارج الرئة. غالباً ما تستعمل عند المسنين المصابين بالداء الرئوي المُسد الزمن، تفيد في الربو الخفيف الحاد عند مشاركتها مع باهضات المُستقبلة β_2 الأدرينية. يبدو أن تضيق القصبات بتوسط مبهمي هام في الربو الحاد، ولكنه غير هام في معظم الحالات الربوية المزمنة.

مناهضات مُستقبلة الليكوتروين leukotriene receptor antagonists ومثاها *montelukast* و *zafirlukast* تقي بأسلوب تنافسي من التأثيرات المصيبة للقصبات للسيستينيل لوكوترينات (C_4 , D_4 , E_4) *cysteinyl-leukotrienes* بحصار مُستقبلة *cysLT1*. تمتلك نجاعة شبيهة للجرعة المنخفضة للقشرانيّ السكرّي *glucocorticoid*. إن ندره *Paucity* مقارنتها مع الأدوية المُوطدة *medications* *established* جعلتها خطأ علاجياً ثانياً أو ثالثاً. ربما تستبدل في الخطوة الثانية أو في المراحل المتأخرة للتدبير الحالي للدرجة الخامسة من الربو (راجع الشكل 1.27). لا توجد دراسات تبرر استعمالها كمعالجة موقرة للستيرويد (أو على الأقل، كمعالجة بالإعاضة). عندما تستعمل هذه الطريقة أحياناً عند

إتريعات P450 الكبدية. بسبب هذه العوامل الحركية الدوائية والمنسب العلاجي المنخفض، فإن مراقبة التركيز البلازمي للثيوفيلين يكون ضرورياً لتوخي التأثير العلاجي الأمثل والإقلال من التفاعلات الضائرة؛ أمّا تركيزه الأمثل فهو 20 - 10 ميلي غرام/ لتر (55 - 110 ميلي مول/ لتر).

إن الثيوفيلين غير ذوّاب نسبياً ويصاغ إما كملح مع الكولين (ثيوفيلينات الكولين) أو يُشكل معقدًا مع EDTA (أمينو ثيوفيلين). يُذوّب الأمينو ثيوفيلين بما يكفي ليسمح باستعماله وريدياً في الحالة الربوية *status asthmaticus*. ثمة العديد من الأشكال الفموية مستديمة الإطلاق للاستعمال في الربو المزمن. لكنها غير متكافئة بيولوجياً ويجب على المرضى عدم التنقل بين هذه الأشكال عندما يُشْتَوْن على مستحضر معين. استعمل في الماضي أيضاً للمعالجة الإسعافية لفشل البطين الأيسر (راجع الفصل 24). يعاني بعض المرضى بجرعاته العلاجية العالية من الغثيان والإسهال، وعندما تكون تراكيزه البلازمية أعلى من المجال الموصى به فتمّة اختطار من اضطراب النظم القلبي والتوب الصرعية. تعدُّ الأخيرة عرضة للحدوث بالحقن الوريدي السريع، الذي يعرض القلب والدماغ لتراكيز عالية قبل أن يتوزع بدرجة تامة. لذلك يجب أن يكون إعطاؤه الوريدي بطيئاً (جرعة التحميل *loading dose* 5 ميلي غرام/ كيلو غرام على مدى 20 دقيقة يتبعها تسريب 0.9 ميلي غرام/ كيلو غرام/ ساعة وتُصحح وفقاً لنتائج تراكيز الثيوفيلين البلازمية). يجب اجتناب جرعة التحميل عند أي مريض يأخذ مسبقاً أي مستحضر زانتين *Xanthine* (استفسر دائماً حول ذلك قبل الحقن). يزيد التثبيط الإنزيمي بالأدوية *سيروفلوكساسين*، *الألوپورينول* أو موانع الحمل الفموية من التركيز البلازمي الثيوفيلين بينما تُنقص الأعراضات الإنزيمية مثل الكربامازيبين، الفينيتوين والريفامبيسين التركيز البلازمي.

يفترض أن الجرعة المفرطة من الثيوفيلين ذات أهمية أكبر بظهور مستحضرات الإطلاق المستديم *sustained-release* التي تطيل التأثيرات السمية، مع التراكيز البلازمية الدوائية التي تصل إليها خلال 12 - 24 ساعة بعد الابتلاع. قد يكون القوي ونحيماً ولكن الأخطار الرئيسية هي اضطراب نظم

الدواء على شكل ضَبُوبٍ ليستششق. لقد كان السواغ vehicle حتى الآن CFC (كلوروفلوروكربون-chloro-fluorocarbon)، لكن نتيجة الاهتمامات حول نفاذ أوزون الغلاف الجوي فقد استعمل الهيدروفلوروالكال hydro-fluoroalkanes (HFAs) الذي يعدّ صديقاً للأوزون-ozone friendly.

لابدّ لضمان إثبات الجرعة الدوائية المثلى، من التعميل المتناسق للمُشَقَّة مع الشهييق وإمساك النفس الأخير. يجد العديد من المرضى ولا سيما الفتيان والمسنين هذا صعباً جداً وعالياً ما تستعمل جهاز "المُفَسِّح" spacer devices بين المُشَقَّة inhaler والشفتين؛ تعمل هذه كمستودع للضبوب وتنقص أيضاً من اصطدام الضبوب في البلعوم الغموي. قد يسبب الترسيب الموضعي تأثيرات جانبية موضعية في الفم، ولاسيما المبيضات candida مع استنشاق القشريات السكرية؛ ولكن يلغي المُفَسِّح هذه المشكلة.

الرذاذات Nebulisers تحول المحلول أو المُستعلق الدوائي إلى ضَبُوب. تتطلب الرذاذات النفائة Jet nebulisers غازاً دافعاً الذي عادة ما يكون هواءً من وحدة الضاغط compressor للاستعمال المنزلي، أو الأكسجين في المستشفى؛ يتحول المحلول في حجيرة الرذاذة إلى قطرات droplets بواسطة النفائة وترشع القطرات الأكبر تاركة القطرات الأصغر لكي تُستششق. تُحوَّل الرذاذات فوق الصوتية Ultrasonic المحلول إلى جسيمات ذات حجم موحد بالتبخير المُحدث بالضغط الكهربيسي البلوري⁹ piezo electric crystal. يُؤَلَّد الضَبُوب بأي طريقة للمريض بالقطعة الغموية أو القناع الوجهي facemask، فليس هناك تنسيق coordination يدعى له، ويمكن تبديل الجرعة ببديل قوة المحلول. يمكن إعطاء جرعات أكبر كثيراً بواسطة الرذاذة مقارنة مع الضبوب المضغوطة.

مناقش المساحيق الجافة Dry powder inhalers. يُشكّل المسحوق ويُوضع في الجهيزة device، مثل spinhaler أو

المرضى غير القادرين أو غير الراغبين باستعمال المُشَقَّة ذات الجرعة المُقاسَة metered-dose inhalers، فإن المراقبة المتابعة serial monitoring لمقياس التنفس spirometry تُعدّ أساسية. يعطى montelukast مرة واحدة يومياً و zafirlukast مرتين باليوم. إن ماضعات المُستَقْبَلَة leukotriene جيدة التحمل عموماً على الرغم من ندرة التقارير السي قد ذكرت حدوث متلازمة شرغ - ستراوس Churg-Strauss syndrome لدى استعمالها. ربما يمثل هذا تسرعاً لقناع unmasking المرض عندما تُسحب القشريات السكرية ويتبعها إضافة ماضع مُستَقْبَلَة الليكوتروين. إن الملامح البديلة لهذا التطور هو الطفح الالتهابي الرعائي، كثرة اليوزينيات، سوء الأعراض التنفسية، المضاعفات القلبية واعتلال عَصَبِيّ محيطي.

المعالجة الدوائية بالاستنشاق

DRUG THERAPY BY INHALATION

طُورَ طريق الاستنشاق ليصبح ميزة بسبب التأثيرات غير المرغوبة للتعرض المجموعي للأدوية، ولاسيما القشريات السكرية، التي أنقصت كثيراً. تُعدّ الميزات الحرائكة الدوائية لاستعمال طريق الاستنشاق مقابل طريق الفم ظاهرة من خلال مراعاة الإنقاص الممكن للجرعة 100 مكروغرام سالبوتامول من الضبوب الإنشافي على سبيل المثال، سوف يعطى توسعاً قصيباً شبيهاً لحوالي 2000 مكروغرام تعطى من طريق الفم.

قبل أن يصبح الدواء قابلاً للاستنشاق، يجب أن يكون قابلاً للتحول إلى شكل جسيماني particulate وأما حجم الجسم الأمثل الذي يصل ويترسب في القصبات الصغيرة فهو حوالي 2 ميكرومتر (2µm). تُؤَلَّد delivered مثل هذه الجسيمات particles إلى الرئة على شكل صبوب، أي مُبَعَثَر في الغاز dispersed in a gas، الذي يمكن أن ينتج بطرق مختلفة:

الضَبُوب المضغوط pressurized aerosol. يُؤَلَّب الدواء في سائل ذي نقطة غليان منخفضة في حاوية مضغوطة. يطلق فتح الصمام جرعة مُقاسَة metered dose من السائل الذي يقذف في الغلاف الجوي، يتبخر السائل الحامل مباشرة تاركاً

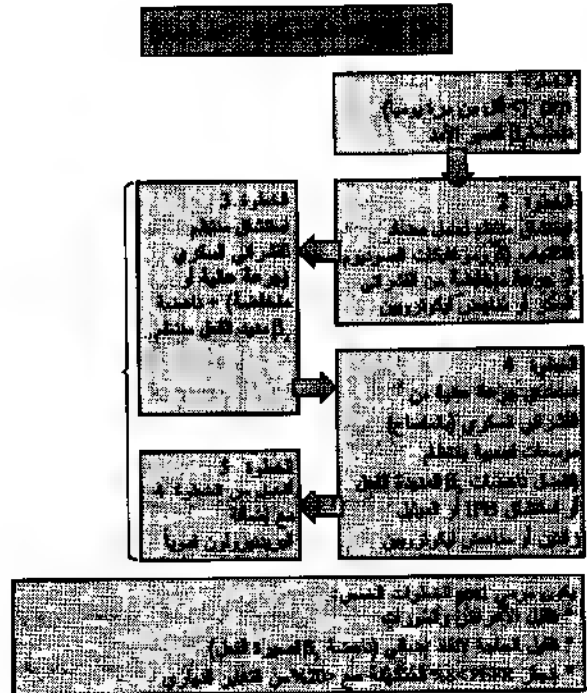
⁹ تحويل الكهرباء إلى اهتزاز ميكانيكي mechanical vibration.

العلاجي الدوائي للربو المزمن. يبدأ المخطط عند المرضى الذين يتطلبون أحياناً ناهضة مُستقبلة β_2 الأدرينية ويتبع تصاعد المخطط بإضافة معالجة مضادة للالتهاب. أما النقاط التي يجب التأكيد عليها فهي: (1) تستعمل ناهضات agonists مُستقبلة β_2 الأدرينية القصيرة الأمد كمعالجة منقذة rescue في الأعراض الحادة؛ (2) يجب أن يراجع reviewed المرضى بانتظام حيث يمكن تحريكهم للأعلى والأسفل ضمن المخطط. يجب الحرص على طريقة استعمال المنشقة لأنها سبب هام لفشل المعالجة. أما المرضى الذين لا يستطيعون تدبير المعالجة الاستنشاقية، حتى مع إضافة جبهة المقساح أو استعمال جبهة المسحوق الجاف، فيمكن أن يعطى هواء معالجة فموية، على الرغم من أن هذا سوف يتشارك بتأثيرات جانبية جموعية أكثر.

يجب أن تستعمل ناهضة مُستقبلة β_2 الأدرينية منذ البداية. إن السالبوتامول أو التيربوتالين (1 - 2 نفخة puffs حتى أربع مرات يومياً q.d.s) هما من ناهضات مُستقبلة β_2 الأدرينية القصيرة الفعل النموذجية التي يكون تأثيرها الموسع للقصبات فوراً في البدء (خلال بضعة دقائق) ويدوم حوالي 6 - 4 ساعات. يمتلك السالميتيرول *salmeterol* وليفورميترول *eformoterol* مدة تأثير أطول (12 - 24 ساعة) مما يجعلهما أنفع في الأعراض الليلية، يجب عدم استعمالهما كموسعات قصبات منقذة rescue (ولاسيما *salmeterol* لأن فله الموسع للقصبات يحتاج 15 - 30 دقيقة حتى يظهر). وينبغي أن لا يستعمل كبغاضة للستيرويد القشراني السكري الاستنشاق (راجع الخطوة 3). تسبب جميع ناهضات مُستقبلة β_2 الأدرينية رُعاشاً بحسب الجرعة ولاسيما إذا أعطيت فموية بدلاً من الاستنشاق.

يمكن الشروع بالعوامل المضادة للالتهاب إما بـكروموجليكات الصوديوم أو جرعة منخفضة استنشاقية من القشراني السكري *glucocorticoid* (الخطوة 2). تتميز القشرانيات السكرية الاستنشاقية المستعملة حالياً (بيكلوميثازون، *fluticasone* *budesonide*) بتوافر بيولوجي *bioavailability*

diskhaler، لكي يُستنشق. غالباً ما يستعمل المرضى هذه المناشق عندما تفشل لديهم ضبوبات الجرعة المقاسة. يسبب استنشاق المساحيق أحياناً تضيقاً قصياً عابراً.



الشكل 1.27: خطوات الخمس لمعالجة الربو (موافقة جمعية الصدر البريطانية 1997).

المعالجة الدوائية DRUG TREATMENT

يتفاوت ذلك تبعاً لوخامة الربو وغطه. أما القاعدة العامة فهي مراقبة تبدلات فعالية الدواء والجرعة بقياسات متتابعة باختبارات بسيطة للوظيفة التنفسية مثل معدل ذروة الجريان الزفيري (PEFR) أو الحجم الزفيري القسري (FEV_1). لا يعد شعور المريض أو فحص الطبيب كافيين وحدهما لتحديد الإمكانية من أجل التحسن. يجب كذلك قياس غازات الدم الشرياني عند وجود بوية ربوية وحيمة.

الربو الثابت والمتقطع

Constant and intermittent asthma

توصي جمعية الصدر البريطانية 1997 بأسلوب خطوات الخمس¹⁰ (ملخص في الشكل 1.27) للتدبير

¹⁰ British Thoracic Society 1997 guidelines on the management of asthma. Thorax 52: Supp. 2. Available online at www.brit-thoracic.org.uk/gude/guidelines.

القشرانيات السكرية لمدة طويلة (الخطوة 5)، فيجب أن تُصحح الجرعات ببطء أكثر. يمكن تقليل التأثيرات الصائرة للكورتيكوستيرويد أيضاً بإعطائها بجرعة مفردة صباحية لتتوافق مع التركيز الذروي الطبيعي للكورتيزول (ولدا تكون أقل كبتاً لارتجاع المحور الوطائي الكظري). ربما يحدث هذا بسبب طول مدة تأثيرها البيولوجي (18 - 36 ساعة) مقارنة مع عمرها النصفى البلازمي $t_{1/2}$ (3 ساعات للبريدنيزولون). قد تمثل الجرعة الصباحية المستنشقة من القشراني السكرية تأثيراً موفراً للبريدنيزولون. قد يقر بعض المرضى البريدنيزولون لاحقاً بإضافة جرعة عالية اذائية من الوديزونيد budesonide، 1-2 ميلي غرام مرتين باليوم b.i.d. أو الفلوتيكازون fluticasone 500 ميكروغرام مرتين باليوم.

العدوى الصدرية Chest infections

كثيراً ما توصف مضادات المكروبات من أجل سوروات الربو. تسبب عدوى السبيل التنفسي ازدياداً في اسداد الجريان الهوائي airflow وفرطاً في الاستجابة، لكن تعدد العوامل الممرضة الفيروسية بدلاً من الجرثومية من العوامل المذنبه الشائعة. يجب أن توصف مضادات المكروبات فقط عند وجود شك قوي بعدوى، جرثومية في السبيل التنفسي، مثل البلغم القيحي purulent sputum. لاحظ أن المضادات الحيوية الماكروليدية macrolide antibiotics مثل الإريثروميسين والكلاريثروميسين، تتداخل مع استقلاب الثيوفيلين.

الربو الوخيم الحاد ("الحالة الربوية")

ACUTE SEVERE ASTHMA ("STATUS ASTHMATICUS")

هي حادثة إسعافية مُهددة للحياة تتطلب معالجة سريعة هجومية. قد تصبح المسالك الهوائية خرونة refractory تجاه ناهضات agonists مُستقبلة β_2 الأدرينية بعد 36 - 48 ساعة، ينجم ذلك جزئياً عن أسباب فارماكولوجية (إزالة التحسس desensitization) وينجم الجزء الآخر عن الحماض acidosis التنفسي المطول. قد تحول السدائدات المُحاطة mucous plugs، التي تعد العلامة الهامة في هذه الحالة، أيضاً دون

وصول الأدرية الاستنشاقية إلى المسالك الهوائية القاصية

فموي منخفض بسبب استقلالها العالي بالمرور الأولي في الكبد (وغالباً 100% من الفلوتيكازون fluticasone). تعد هذه الخاصة هامة، لأن القشراني السكرى المستنشق يُقلل minimize التأثيرات المجموعية إلى 80 - 90% من التي تبتلع فعلاً. لذا يمتلك البريدنيزولون والهيدروكورتيزون ميزة أقل عند إعطائهما الاستنشاق (مقارنة بالإعطاء الفموي) لأنهما يمتصان من الأمعاء مع استقلاب ما قبل مجموعي قليل نسبياً. إن الفرق الآخر الهام بين هذه القشرانيات السكرية والأدوية التي تعطي فموياً من هذا الصنف هو فاعليتها العالية ودوابها بالشحم. إن الفاعلية potency (الكتلة الفيزيائية للدواء وعلاقتها مع التأثير، راجع الفصل 7) غير هامة بصفة عامة مقارنة مع الأدوية الفموية، لكنها أساسية للأدوية التي تعطي موضعياً.

إن القشرانيات السكرية الاستنشاقية مأمونة safe عموماً بالجرعة المنخفضة. يُتخلص بسهولة من التأثيرات الموضعية (المبيضات الفموية candida والبحة hoarseness) باستعمال جهازية المساح spacer device والمضمضة rinsing الفموية. بينت التقارير أن الجرعات العالية (>1500 ميكروغرام يومياً) تحمل زيادة قليلة في احتطار الساد Cataract والزرق Glaucoma؛ قد يعكس هذا الترسيب الموضعي بدلاً من التأثير المجموعي. يزداد أيضاً الثقل العظمي turnover عند البالغين، مما يوحى باختطار تعجيل تآكل العظم بالاستعمال المديد، وقد ينقص النمو العظمي عند الأطفال (تشير البيئة بإمكانية تحقيق الطول الطبيعي عند البالغين¹¹). لذا لابد من الاستمرار بالجرعة الصغرى الضرورية من القشراني السكرى لضبط العرض.

إن البريدنيزولون فموياً فعال جداً في السوروات الوخيمة وغالباً ما يعطى على شكل مساقات قصيرة short courses (مثل 30 ميلي غرام يوماً حتى 5 - 7 أيام). يقدم استجابة فورية للأعراض وذروة الجريان، تعدد المساقات المطولة أكثر، أو إنقاص الجرعة المطول غير ضروريين عندما تستعمل

¹¹ Agertoft L, Pedersen S 2000 New England Journal of Medicine 343, 1064 - 1069

إنَّ القوائم التالية، مع بعض الشرح، هي توصيات الجمعية الصدرية البريطانية للتدبير العلاجي للربو المزمن الحاد:

معالجة فورية Immediate treatment

• الأكسجين بالقناع (الرطب humidified) يساعد في تخفيف المخاط). يكون التخدير narcosis بسبب ثاني أكسيد الكربون CO_2 نادراً في الربو وقد يستعمل 60% إذا كان التشخيص غير مشكوك فيه. عند المرضى المسنين أو عندما يكون هناك أي اهتمام حول الاحتباس المزمن لثاني أكسيد الكربون CO_2 ، يُبدأ بإعطاء الأكسجين O_2 28% ويُتحقق من عدم ارتفاع $PaCO_2$ قبل إبقاء الأكسجين 35%.

• السالبوتامول بالردّاة بجرعة 2.5 - 5 ميلي غرام على مدى 3 دقائق، يكرر كل 15 دقيقة. يعدّ التبروتالين 5 - 10 ميلي غرام بديلاً.

• البرينديزولون 30 - 60 ميلي غرام من طريق الفم أو الهيدروكورتيزون 200 ميلي غرام وريدياً.

• اجتناب أي نوع من التهانة sedation.

• صور الصدر بأشعة X لنفي الاسترواح الصدري Pneumothorax.

إذا تجلّت الملامح المُهدّدة للحياة (غياب الأصوات التنفسية، الزُّراق، بطء القلب، المظهر المنهك أو $> 30\%$ (PEFR).

• *ipratropium* 0.5 ميلي غرام يجب أن يضاف إلى ناهض β_2 الإردّاذي.

• الإعطاء الوريدي إما للسالبوتامول *salbutamol* 250 ميكرو غرام على مدى 10 دقائق (السالبوتامول الإردّاذي قد لا يصل إلى المسالك الهوائية القصصية) أو *aminophylline* 5 ميلي غرام/ كيلو غرام. يجب عدم إعطاء الأمينوفيلين للمرضى الذين أخذوا في السابق الثيوفيلينات فمويّاً.

• أنذر وحدة الرعاية المركزة ICU.

التدبير العلاجي اللاحق subsequent management

إذا تحسّن المريض، يستمر بإعطاء:

- الأكسجين 40 - 60%.
- برينديزولون 30 - 60 ميلي غرام يومياً أو الهيدروكورتيزون 200 ميلي غرام كل 6 ساعات.
- السالبوتامول أو التبروتالين الإردّاذي كل 4 ساعات.
- إذا لم يتحسن المريض بعد 15 - 30 دقيقة يعطى:
- الأكسجين المستمر والقشرانسي السكري.
- يعطى ناهض مُستقبلة β_2 الأدرينية إردّاذاً على نحو أكثر توتراً، كل 15 - 30 دقيقة.
- يضاف الـ *ipratropium* 0.5 ميلي غرام للردّاة وتكرر كل 6 ساعات حتى يتحسن المريض.

إذا لم يتحسن المريض يعطى:

- ناهض مُستقبلة β_2 الأدرينية تسريباً وريدياً أو الأمينوفيلين (0.9 ميكروغرام/ كيلو غرام/دقيقة).
- ناهض مُستقبلة β_2 الأدرينية تسريباً وريدياً (كما سبق) كبديل.
- الاتصال مع وحدة الرعاية المركزة ICU لمناقشة التنبيب والتهوية الميكانيكية.

رصد الاستجابة للمعالجة Monitoring response of

treatment

• يُقاس معدل الجريان الذروي الزفيري (PEFR) كل 15 - 30 دقيقة.

- اشاع الأكسجين: يداوم على أكثر من 92%.
- يُكرر قياس غازات الدم إذا كان PaO_2 الأولي أقل من KPa 8 (60 ميلي متر زئبق) و/أو إذا كان $PaCO_2$ الأولي طبيعي أو مرتفعاً (يتوقع تسرع التنفس لانخفاض $PaCO_2$ عند معظم المرضى).

المعالجة في وحدة الرعاية المركزة. لا بدّ من نقل المريض

(بمرافقة الطبيب مع تسهيلات التنبيب) إذا:

- تدهور أي مما سبق، على الرغم من المعالجة القصوى
- أصبح المريض منهكاً، مصاباً بالنعاس أو التخليط
- حدثت غيبوبة أو توقف التنفس.

التحليل الأخير بأنه كان السبب الأرجح¹⁴.

الدَّاءُ الرُّئَوِيُّ السَّادُّ الْمُزْمِنُ

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

يتميز الربو بانسداد قاس للعكس في المسالك الهوائية وفُطْرُ تفاعلية قصية hyperreactivity، ولكن الدَّاءُ الرُّئَوِيُّ السَّادُّ الْمُزْمِنُ يتميز بانسداد عكوس جزئياً في المسالك الهوائية ويتميز بفرط الإفراز المحاطي؛ وهو مرض المسالك الهوائية الصغيرة بالدرجة الأولى. على الرغم من ذلك فإن التمييز بين هذين المرضين يكون صعباً عند بعض المرضى ونقول إحدى وجهات النظر بأن الربو يتعرض له المدخنين (فرضية هولندية Dutch hypothesis). تكون المسالك الهوائية مصابة بانسداد مثبت في الدَّاءُ الرُّئَوِيُّ السَّادُّ الْمُزْمِنُ، من الناحية العملية، ولا بد من تعظيم المكوّن القابل للعكس. يمكن أن يقيم ذلك بقياس FEV1 قبل وبعد مساق course من الريدنيرون فموياً وبعده فيعطى مثلاً 30 ميلي غرام على الأقل يومياً لمدة أسبوعين؛ تُعرّف قابلية العكس اعتباطياً بأنها أكثر من <15% (وأكثر <200 ميلي لتر) في FEV1. لا بد من التحذير الهام بأن أعراض المريض قد تتحسن أحياناً على الرغم من عدم قابلية العكس الواضحة أو قليلة الوضوح، لأن FEV1 تقيس وظيفة المسالك الهوائية الكبيرة، بينما تكون المسالك الهوائية الصغيرة هي المصابة في الدَّاءُ الرُّئَوِيُّ السَّادُّ الْمُزْمِنُ COPD.

الأدوية Drugs المستعملة لمعالجة الدَّاءُ الرُّئَوِيُّ السَّادُّ الْمُزْمِنُ COPD هي بالضبط المستعملة من أجل الربو، فيما عدا مُضادات المُسكارين مثل ipratropium التي تكون أكثر فعالية كموسعات قصية من ناهضات β_2 في COPD. يجب أن يعطى المرضى القابلون للعكس reversibility قدرات غير السكرية استنشاقاً. لقد وجدت التجربة عند المرضى غير القابلين للعكس بأن القشرانيات السكرية لا تؤثر على الخطاط وظيفة الرئة¹⁵. تنقص الأدوية الحالة للمخاط التوب الحادة من

المعالجة عند التخريج من المستشفى Treatment

discharge from hospital. يجب على المرضى:

• الاستمرار بالستيرويد القشراني السكري الاستنشاقى بجرعة عالية وإتمام مقرر course كامل من الريدنيرون فموياً

• أن يُعلموا بإجراء رصد مُعدل الجريان الدروري الزفيري PEFR وبعدم إنقاص الجرعة حتى لو انخفض PEFR، أو في حال النكس في النهز dipping الصباحي الباكر في القراءة (يجب عدم تخريج المرضى عموماً حتى الحصول على قراءات PEFR أقل من 25% من التغيرات النهارية).

تحذيرات Warnings

قد يؤرث الربو بمحصار المُستقبلة β الأدرينية ويمنع استعمال ناهضات المُستقبلة β الأدرينية عند جميع المصابين بالربو؛ لقد أُرثت قطرات العين المُحصرة ليتا ربواً مميتاً حتى النسي تزعم أنها عوامل بيتا-1 الانتقائية.

يعدُّ فرط استعمال overuse ناهضات β_2 الأدرينية خطيراً. حدث في منتصف الستينات وباء من الوفيات المفاجئة عند الفتيان الربويين خارج المستشفى. وترابطت هذه الوفيات مع إدخال جرعة عالية من الإيزوبرينالين الضرب المقلّس (ناهض β_1 و β_2)؛ لم يحدث ذلك في البلاد التي لم يُسوق فيها¹² الإيزوبرينالين بجرعات عالية. لقد انحط الوباء في بريطانيا عندما جرى تحذير المهنيين، وجرى تقييد الصبوبات لتكون بوصفة طبية فقط. مع ذلك كان يفرض وجود علاقة سببية بين استعمال ناهضات مُستقبلة β_2 والوفيات death، أما الآلية الفعلية للموت فهي غير محددة؛ لا يعدُّ اضطراب النظم القلبي الناجم عن الجرعة المفرطة عاملاً وحيداً. لقد أسهم التطور اللاحق لناهضات المُستقبلة β_2 في المأمونية ولكن المراجعة في نيوزيلندا خلال الثمانينيات وجدت بأن استعمال الميبوتيرول (انتفائي β_2) كجرعة مقاسة استنشاقية قد تشاركت مع ازدياد اختطار الربو الوعيم¹³، واستنتج

¹⁴ Pearce N et al 1995 Lancet: 345: 41 – 44

¹⁵ Pauwels R A et al 1999 New England Journal of Medicine

340: 1948

¹² Stolley P D 1972 American Review of Respiratory

Diseases 105: 8: 33

¹³ Crane J et al 1989 Lancet 1:917

- غالباً ما تكون للضائقة التنفسية عند الولادة قابلية للمعالجة، باستعمال الفاعل بالسطح surfactant الرئوي، التخليقي، وغالباً ما يتجنب ذلك بالمعالجة الإنتقائية للألم بالسنتروبيد القشري المكري.
- إن إيقاف التدخين والمعالجة المديدة بالأوكسيجين هما من التدخلات المعروفة بتحسين البقاء في الداء الرئوي المُعْدِ المزمن COPD.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Barnes P J 2000 Chronic obstructive pulmonary disease. New England Journal of Medicine 343: 269-280
- Bateman N T, Leach R M 1998 Acute oxygen therapy. British Medical Journal 317: 798-801
- Busse W W, Lemanske R F 2001 Asthma. New England Journal of Medicine 344: 350-362
- Drazen J M, Elliot I, O'Byrne P 1999 Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. New England Journal of Medicine 340: 197-206
- Holgate S T 2000 Allergic disorders. British Medical Journal 320: 231-234
- Hsia F H 1998 Respiratory function of haemoglobin. New England Journal of Medicine 338: 239-247
- Irwin R S, Madison J M 2000 The diagnosis and management of cough. New England Journal of Medicine 343: 1715-1721
- Kay A B 2001 Allergy and allergic diseases. New England Journal of Medicine 344: 30-37 (part I) 109-113 (part 2)
- Poole P J, Black P N 2001 Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. British Medical Journal 322: 1271-1274
- Rees P J, Dudley F 1998 Oxygen therapy in chronic lung disease. British Medical Journal 317: 871-874
- Rees P J, Dudley F 1998 Provision of oxygen at home. British Medical Journal 317: 935-938
- Ware L B, Matthay M A 2000 The acute respiratory distress syndrome. New England Journal of Medicine 342: 1334-1349
- Weiner J M, Abramson M J, Puy R M 1998 Intranasal corticosteroids versus oral H_1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. British Medical Journal 317: 1624-1629

COPD ومن أيام المرض؛ والأفضل أن تدحر للمصابين بالنكسر أو السررات الرعيفة أو المظلولة من المرض. ويقي ترك التدخين الفعل الوحيد المثبت نفعه في المحافظة على وظيفة الرئتين في COPD.

الأوكسيجين المنزلي Domiciliary oxygen يُحسّن البقاء عند المصابين بنقص التأكسج. يوصى باستعماله عندما:

- يكون $PaO_2 > 7.3$ KPa (56 ميلي متر زئبق) عند الاستقرار على المعالجة الطبية.
- يكون $PaO_2 7.3 - 8$ KPa
- يعاني المرضى من نوب فشل قلبي الجانب الأيمن (قلبي رئوي).
- يكون $FEV_1 > 1.5$ l و $FVC < 21$.

الملخص

- يتميز الربو بفرط حساسية للمضيققات القصصية الداخلية المنشأ، أي الأسيتيل كولين والهيستامين، وبانسداد قابل للعكس في المسالك الهوائية.
- تعد الأدوية التي تحصر أفعال الأسيتيل كولين والتي تحصر الهيستامين ضعيفة أو غير فعالة في معالجة الربو.
- إن الغاية من معظم المعالجات المضادة للربو هي: إما إنقاص إطلاق الميتوكينات الالتهابية (القشرانيات السكرية أو كروموجليكات الصوديوم) أو بتوسيع مباشر للقصبات بتثبيبه مستقبلات B2 الأدرينية القصصية.
- إن الاستعمال الهجومي للقشرانيات السكرية، ولا سيما بالطريق الاستنشاق، هو حجر الأساس في أسلوب التدبير العلاجي للربو.
- عادة ما تُعزى مضادات الهيستامين إلى مناهضة مُستقبلة H_1 ، وتمتلك تطبيقات واسعة في معالجة الاضطرابات الأرجية، وفي التأتق.
- يُجتنب للتأثير الضائر الرئيسي للجيل الأول القديم من مضادات الهيستامين، أي التهذنة، باستعمال أدوية الجيل الثاني الجديدة التي لا تدخل للجهاز العصبي المركزي.

أمراض الدم والأورام

BLOOD AND NEOPLASTIC DISEASE

Drugs and haemostasis

الأدوية والإرقاء

نظام التخثر Coagulation system

يُشاهد نظام تخثر الدم بطريقة مبسطة في (الشكل 1.28). ويتكوّن من مكوّنات بروتينية سكرية glycoprotein تجوّل بشكل طليعة إنزيم pro-enzyme (غير فعّال بالضرورة) أو طليعة تميم العامل pro-cofactor (العوامل V و VIII). وتُعَدّ الإنزيمات المُفعّلة من إنزيمات البروتياز (بروتيناز) السيرينية serine proteases.

التخثر الفيزيولوجي (المسلك "الخارجي" extrinsic) يبدأ عندما يقوم العامل النسيجي (TF، الثرومبوبلاستين النسيجي)، المكتشف عبر الإصابة الوعائية، بتنشيط وتكوين معقد مع العامل VII لينشّط العوامل IX و X التي تتعقّد بدورها مع VIIIa و Va على التوالي على سطوح الغشاء (الذي يوفر الفسفوليبيد، PL). يُحوّل مُعقّد Va/Xa البروثرومبين (طليعة الثرومين) إلى الثرومين الذي يحوّل الفبرينوجين إلى فبرين ويُفعّل/ ينشّط أيضاً العوامل V, VIII, XI و XIII، مما يُسرّع تخثر الفبرين متصالب الارتباط (F-F). (F-F).

يُشار إلى المسلك الداخلي intrinsic بالتخثر في المختبر in vitro. وبدأ عندما يصبح العامل XII مع تميم العامل cofactor الكاينيسوجين المرتفع الوزن الجزيئي (HMWK) على تماس مع سطح غريب، مثل الزجاج، أو الكاولين kaolin. وهكذا لا يمتلك دوراً فيزيولوجياً (ولا يتأثر المصابون بعوز العامل XII باضطراب السرف).

إن العزل الكلاسيكي للمسلكين الداخلي والخارجي بسيط ولكنه يبقى ظاهرةً محترمةً مميّزةً لرصد التخثر. ويعتمد كلٌّ من هذين النظامين في الجسم الحي in vivo وفي المختبر على وجود

الملخص

يُعَدّ المرض الوعائي الانسدادي سبباً رئيسياً للمراضة ومُعدّل الوفيات. ويوجد الآن فهم أفضل لآليات نظام الإرقاء التي تؤكد على بقاء الدم سائلاً ضمن الأوعية، وكذلك فهم تكون السدادة plug للصلبة عند تسدّع الوعاء، وطُرُق تعديل الإرقاء بالأدوية للوقاية أو لمعاكسة (حلّ) الخثار الباثولوجي.

- نظام التخثر: طرّز عمل الأدوية التي تعزّز التخثر والتي بقي منه (مضادات التخثر) واستخداماتها.
- نظام حلّ الفبرين: طرّز عمل الأدوية التي تميّز الانحلال الفبريني (حالات الفبرين) واستخداماتها لحلّ الخثرات الشريانية والوريدية (حالات الخثرة).
- الصفائح: طُرُق استعمال الأدوية التي تثبط فعالية الصفّحة، في معالجة المرض الشرياني.

يُعَدّ نظام الإرقاء معقّداً، ولكن يمكن تقسيمه إلى المكوّنات الرئيسية التالية:

- تكوين الفبرين (التخثر)، الذي يثبّت السدادة الصفّحية.
- ذوبان الفبرين (الانحلال الفبريني).
- الصفّحات، التي تُكوّن سدادة الإرقاء.
- الأوعية الدموية.

إنّ الأدوية التي تتداخل مع نظام الإرقاء (مضادات التخثر، وحالات الخثرة، والعوامل المضادة للصفّحات) ذات قيمة في تدبير تكون الخثرة الباثولوجية ضمن الأوعية، أو تدبير السرف الباثولوجي، وتُصنّف وفقاً لمُكوّن النظام الذي تؤثر عليه.

أيضاً بزمّن التخلُّط بالسفالين - والكاولين (KCCT)، يُقيَّم نظام التسخّر الداخلي على نحو رئيسي. ويبدأ التسخّر في المختبر بإضافة جزئيات مشحونة سلباً مثل الكاولين مع الفسفوليبيد، والكالسيوم والثرومبولاستين الخارجي.

يتأثر كل من هذه الاختبارات أيضاً بالسلوك الشائع النهائي، وتُختَبَر نقطة نهايتها لكلٍ منها بزمّن الثرومين. وهذا يختبر تكوين جُلطة الفيرين بإضافة الثرومين الخارجي والكالسيوم. وهو حساس لمستوى مولّد الفيرين fibrinogen ولوجود مثبطات الثرومين (الهيبارين، ومنتجات تدرك الفيرين/ الفيرينوجين (FDPs).

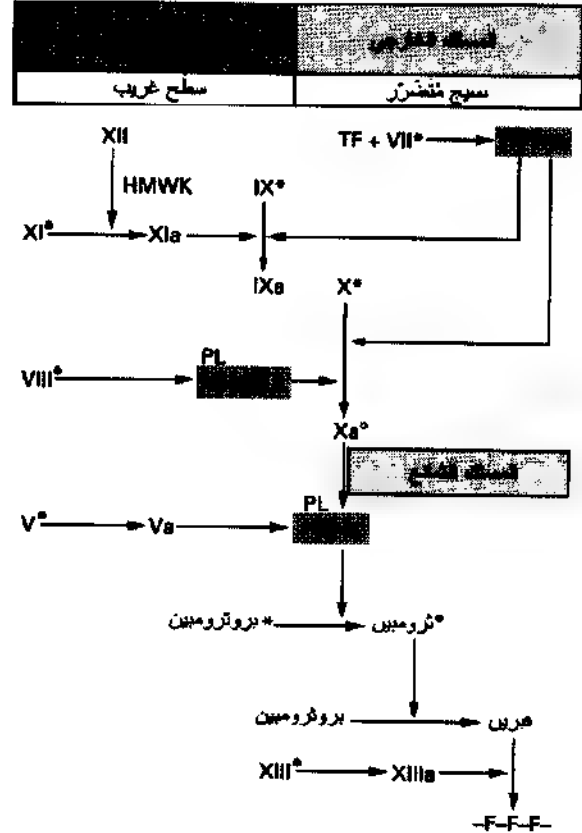
الفيتامين K: تميم عامل حَرَج

VITAMIN K: CRITICAL CO-FACTOR

إنّ الفيتامين K (Koagulation vitamin) ضروريّ للإرقاء الطبيعي وللآليات المضادة للتخثر antithrombotic. ويوجد هذا الفيتامين طبيعياً بحسب شكلين. فيتامين K₁ (الفيلوكينون phyloquinone) يوجد على نطاق واسع في النباتات وK₂ يتضمن فيتاميناً مُتَخَلِّقاً في السبيل الهضمي بواسطة الجراثيم، مثل الإشريكية القولونية (الميناكينونات menaquinones). يتطلب امتصاص فيتامينات K الطبيعية الذواب في الدهون وحود الصفراء bile. تُعدّ النباتات الخضراء المورقة مصدراً جيداً للفيتامين K₁. وإنّ المحروون الشجيري من الفيتامين K متواضع ويمكن أن ينفذ في خلال أسبوع، ومع ذلك يُحافظ نبات flora المعى على إنتاج دوين الأمثل للبروتينات المعتمدة على الفيتامين k. إنّ المضاهي التخليقي، أي الميناديون menadione (K₃) (أدناه) من الفيتامينات الطبيعية أيضاً وله فعالية بيولوجية في الجسم الحي؛ هو ذواب في الماء.

يُعدّ الفيتامين K ضرورياً للمرحلة النهائية في تخليق ستة بروتينات متعلقة بالتخثر في الكبد من خلال إضافة الكربوكسيل في الموضع غاما γ-carboxylation من ثُمالات حمض الغلوتاميك في الجزيء. تَسْمَح ثُمالات حمض غاما كربوكسي غلوتاميك للكالسيوم بالارتباط مع الجزيء وهذا يتواسط بدوره الارتباط مع سطوح الفسفوليبيد المشحونة سلباً. إن البروتينات المعتمدة على الفيتامين K هي عوامل التخثر II

أيونات الكالسيوم Ca⁺⁺ ويكتنّف مفتاح الخطوات في الجسم الحي in-vivo تكوين معقدات جزيئية كبروية macro-molecular على سطوح الغشاء، هي سطوح الصفائح platelets عادة. يبلغ شلال التفاعلات ذروبه بتوليد الفيرين وتلمّزته بواسطة العامل XIII ليكون جُلطة clot الفيرين.



• مثبط بالهبارين.
° مثبط بالهيبارين.
✱ مثبط بالثرومين.
P1 فسفوليبيد؛ TF العامل النسيجي؛ البروتينات C، VIII و S يثبطان العامل V و VIII.
مضاد الثرومين يثبط للثرومين وXa، IX، XIIa.
2: العامل، المثقل.
HMWK: مولد الكينين المرتفع لوزن الجزيئي.

الشكل 1.28: نظام التسخّر الدم (انظر النص)

إنّ زمن الثروثرومين (PT)، الذي عادة ما يعبر عنه بالنسبة الطبيعية الدولية (INR) لتضبيب المعالجة بمضادات التخثر الفموية، يُقيَّم نظام التسخّر الخارجي على نحو رئيسي. وإن زمن الثرومبولاستين المُنَشَّط جزئياً (APTT)، المعروف

بالعضل وتحت الجلد أو فموياً. ويعتمد الطريق المُفضَّل على الحاجة الملحة لتصحيح الميل إلى النزف haemorrhagic. ويصحى تحبُّب الطريق داخل العضل عندما تطول النسبة الطبيعية الدولية INR كثيراً، إذ قد يتحرَّض النزف الموضعي داخل العضل؛ ويتباين الامتصاص تحت الجلد s.c. وعلى الرغم من اختطار التفاعل الأرجي، فإنَّ الطريق داخل الوريد يضمن الإيذاء السريع.

فسفات ميناديول الصوديوم *Menadiol sodium phosphate* (فيتامين K₃، Synkavit) المضاهي التخليقي للفيتامين K، الذواب في الماء، هو الأفضل في حالة سوء الامتصاص malabsorption أو في حالات عوز جريان الصفراء. والسيِّئة الوحيدة أنَّه يستغرق 24 ساعة كي يعمل، ولكن تأثيره يدوم عدة أيام. وأما الجرعة بالفم فهي 5 - 40 ميلي غرام يومياً.

يسبب فسفات ميناديول الصوديوم بجرعات متوسطة فقر الدم الانحلالي، ولذا ينبغي عدم إعطائه للولدان أي الحديثي الولادة neonates، ولاسيما للمصابين بعوز نازعة هيدروجين العلو كوز - 6 - فسفات G6PD؛ فأكبادهم غير الناضجة غير قادرة على التغلب على عبء/حولة السيلويين الثقيل، ويوجد خطر من اليرقان النووي kernicterus.

تتضمَّن مضاهيات الفيتامين K الذواب في الدهن المتاحة في بعض الدوَل الأسيتوميناثون acetomenaphthone والميناثون menaphthone.

دواعي استعمال الفيتامين K أو مضاهياته

Indications for vitamin K or its analogues

- النزف أو التهديد بالنزيف بسبب مضادات التحثر الكومارينية coumarin أو الإنداندنيون indandione. يُفضَّل الفيتوميناديون phytomenadione لفعله الأسرع؛ تتباين تدابير تقدير الجرعات بحسب درجة الإلحاح والاستطباب الأصلي لمضاد التحثر.
- مرض النزف عند الوليد الذي ينشأ خلال الأسبوع الأول من الحياة، وعادةً ما بين الأيام 2 - 7 (وأيضاً مرض النزف الآجل الذي يحصل في الشهور 6 - 7). ويوصى

(البروثرومبين/ طليعة الثرومبين)، IX, VII، X، أما البروتينات المضادة للتحثر (المنظَّمة) فهي البروتينات S, C. يتحوَّل الشكل المُختَرَل reduced للفيتامين K أثناء إضافة الكربوكسيل على الموضع - عاما من البروتينات بواسطة الكربوكسيلاز المعتمدة على الفيتامين K، إلى إيبوكسيد epoxide، وهو ناتج أكسدة، مما يُنمِّص بالنتيجة مرَّة ثانية إنزيمياً من فعالية الفيتامين K، أي توجد حلقة تحويل يُنمِّي interconversion (حلقة الفيتامين K) بين إيبوكسيد الفيتامين K والفيتامين K المُختَرَل أو الفعَّال (KH₂). عندما يكون الفيتامين مُعَوَّزاً أو يتثبَّط فعده بالأدوية، تُنتج بروتينات تحتر لا يمكنها الارتباط بالكالسيوم Ca⁺⁺؛ يفشل حدوث ارتباطها الخارج فيزيولوجياً مع سطوح الأغشية، وهذا يُخلَّ بالية التحثُّر. ويدعى هذا البروتين المنزوع الكربوكسيل بالبروتين المُحرَّض في غياب الفيتامين K، أو PIVKA.

العوز Deficiency قد ينشأ مما يلي:

- فشل الصفراء في دخول الأمعاء، ومثال ذلك، اليرقان الانسدادي أو الساور الصفراوي.
- متلازمات سوء الامتصاص المحددة، ومثال ذلك، مرض البطن coeliac، أو بعد قطع الأمعاء الدقيقة عند البالغ.
- نقصان نبيت flora السبيل الهضمي عند الوليد أي عند الرضيع الحديث الولادة مثلاً ونادراً بعد مضادات المِكرُوب الواسعة الطيف.

تتوافر مستحضرات الفيتامين K التالية:

الفيتوميناديون *phytomenadione* (الفيتوناديون Kona- kion phytonadione)، يعمل الفيتامين K1 الذواب في الدهن الموجود طبعياً، في خلال 12 ساعة تقريباً وينبغي تصحيح النسبة الطبيعية الدولية INR في خلال 24-48 ساعة. ويستحدَّم مستحضر ويردي في الطوارئ ويجب إعطاؤه ببطء حيث قد يحدث تفاعل تأقي مع تورُّد الوجه، والتعرق، والحُمى، وتنبُّس الصدر، والزُّراق cyanosis والوهط collaps الوعائي المحيطي. ويبدو المصابون بالمرض الكبدي المزمن ومن يتناولون مُناهضات المستقبله الهيستامينية H₂ أكثر ميلاً للتفاعل. ويمكن استخدام الفيتوميناديون من ناحية ثانية

(Ione). وقد اكتشفت مُناهضات الفيتامين K كنتيجة للتقصي عن مرض السرف في الماشية الذي أصاب المزارعين بالطاعون في السهول الشاسعة من الولايات المتحدة الأمريكية أثناء العشرينيات 1920s. الاضطراب الذي كان سببه نقص بروتومين الدم نجم عن ابتلاع اليرسيم الحلو sweet clover الفاسد الملوّث بالذيفانات Toxins النوعية. وقد استفرّد المركب 3,3'-ميثيلين - ييس-4-هيدروكسي كومارين من الملوّثات الجرثومية في الكَلأ الفاسد ووجد أنه يُسبب متلازمة مشابهة لَعَوَز³ الفيتامين K. أُدخِلَ اليبس هيدروكسي كومارين bishydroxycoumarin (ديكومارول) إلى الممارسة السريرية كمضاد تخثر في الأربعينيات 1940s وتبعته مُناهضات الفيتامين K المتعلقة به كيميائياً؛ تشارك جميعها بالبنية الحلقية نفسها مع الفيتامين K. والوارفارين هو الأكثر استعمالاً.

الوارفارين Warfarin

طَوَّرَ الفعل Mode of action. يتأكسد الفيتامين K الفعّال (KH₂) إلى إبيوكسيد epoxide أثناء إضافة الكربوكسيل على الموضع غلما γ-carboxylation في عوامل التخثر II (البروثرومين)، IX, X و (وأيضاً البروتينات المنظمة المضادة للتخثر C و S) في الكبد، ويجب أن يُخزَّل بواسطة إنزيمات مختزلة إبيوكسيد-الفيتامين K ومختزلة الفيتامين K vitamin K reductase ليصبح فعالاً مرة ثانية (حلقة الفيتامين K). تتشابه الكومارينات بنويماً مع الفيتامين K وتثبط تنافسياً كلاً من مختزلة إبيوكسيد الفيتامين K ومختزلة الفيتامين K، ممّا يَحُدُّ من إتاحة الشكل المُختزَّل الفعّال للفيتامين لتشكيل بروتينات التخثر (ومضادات التخثر). وتُزاح النتيجة الإجمالية في توازن الإرقاء نحو تفضيل الفعّال المضاد للتخثر بسبب تراكم بروتينات التخثر مع الغياب أو النقصان في مقرات الكربوكسيل γ-(PIVKAs). ولا يحدث هذا الانزياح إلى أن تُصنَّع البروتينات الوظيفية المعتمدة على الفيتامين K قبل تصفية الدواء المُعطى من اللدوران. تُحدّث العملية بمعدلات

بالوقاية¹ أثناء فترة التعرض للفيتامين K (الفيتوميناديون، على شكل Konakion) 1 ميلي غرام حقناً مفرداً بالعضل عند الولادة. ويمكن إعطاء الفيتامين K بالفم كبديل على جرعتين من مستحضر غرواسي colloidal (مزيج مخلوط mixed micelle) للفيتوميناديون في الأسبوع الأول. وينبغي أن يتناول من يرضعون من الثدي بحوالي 2 ميلي غرام إضافية عند الشهر الأول من العمر. ولا يحتاج نظام تغذية الرضع babies لهذه الإضافة الأخيرة إذ يحتوي الصيغة الغذائية formula كمية من الفيتامين K. وقد هدأت المخاوف من احتمال أن يسبب الفيتامين k السرطان الطفولي.

• نقص بروتومين الدم بسبب متلازمات سوء الامتصاص المعوي. ينبغي استعمال فسفات ميناديول الصوديوم menadiol sodium phosphate لأنه ذواب في الماء.

الأدوية التي تقي من التخثر: مضادات التخثر

DRUGS THAT PREVENT COAGULATION: ANTICOAGULANTS

ثمة غمطان من مضادات التخثر وهي:

غير مباشرة المفعول indirect-acting: تُستغرق أدوية الكومارين² coumarin والإندانديون indandione حوالي 72 ساعة لتصبح فعالة تماماً، وتعمل لأيام عدة، وتغطي فموياً ويمكن معاكسة مفعولها بواسطة الفيتامين K (انظر لاحقاً).

مباشرة المفعول direct-acting: الهيبارين heparin والهيرودين hirudin، والبفاليرودين bivalirudin والأغاتروبان argatroban فعالة وسريعة، وتعمل لبضع ساعات فقط ويجب إعطاؤها حقناً.

مضادات التخثر غير مباشرة المفعول

Indirect-acting anticoagulants

تتضمن الكومارينات، الوارفارين warfarin وأسينوكومارول acenocoumarol (نيكومالون nicouma-

³ Campbell H, A Link; K P 1941 Studies on the haemorrhagic sweet clover disease IV: the isolation and crystallization of the haemorrhagic agent' Journal of Biological Chemistry, 138: 21.

¹ كُتِبَ الوصفات الوطني البريطاني.

² توجد الكومارينات في العديد من النباتات وهي هامة في صناعة المطهرات تعزى رائحة الكَلأ والعشب المحصودين حديثاً للكومارينات.

النتيجة بالنسبة الطبيعية الدولية (INR)، وهي نسبة زمن البروثرومين للمريض إلى الشخص الطبيعي (الذي لا يتناول مضاد التخثر) مع أخذ حساسية الثرومبلاستين المستخدم في الحسبان. يشيع البدء بمضادات التخثر العموية عند المرضى المتناولين سابقاً للهيبارين. تُعكس النسبة الطبيعية الدولية INR بدرجة يعول عليها درجة فعالية البروثرومين شرط أن يكون زمن الثرومبلاستين المنشط جزئياً (APTT)، هو قياس للتأثير المضاد للتخثر الهيبارين، انظر أدناه) ضمن المجال العلاجي (2.5 - 1.5 - ضعف الشاهد). إن المعالجة بالوارفارين مع نسبة طبيعية دولية في المجال العلاجي لا تُطيل APTT.

الجرعة Dose. ثمة تباين كبير بين الأفراد في متطلبات الجرعة. وعادة ما يتم بدء المعالجة بحوالي 10 ميلي غرام يومياً لمدة يومين، مع تضبيب جرعة الصيانة وفقاً للنسبة الطبيعية الدولية INR باستخدام بروتوكول راسخ⁴.

يبعي ضبط مستوى مضاد التخثر ليُقابل الاختطار المُدرَك للثثار thrombosis، عبر الدلائل الإرشادية التالية⁵:

- النسبة الطبيعية الدولية INR 2.0 - 2.5 الوقاية من الخثار الوريدي العميق بما في ذلك الجراحة عند مرضى الاختطار المرتفع (2.0 - 3.0 لجراحة الورك وعمليات عظم الفخذ femur المكسور).

- INR 2.0 - 3.0 معالجة الخثار الوريدي العميق؛ والصمة embolism الرئوية؛ والصمة المجموعية؛ والوقاية من الانصمام الخفاري الوريدي في احتشاء عضل القلب، والتصيق المترالي mitral stenosis مع الصمة embolism والحمامات الإقفارية العابرة؛ والرجفان الأذيني.

- INR 3.0 - 4.5 خثار الوريد العميق الراجع والصمة الرئوية؛ والمَرَض الشرياني بما في ذلك احتشاء عضل القلب؛ وصمامات القلب الميكانيكية البديلة.

الآثار الضائرة Adverse effects. إن النزف أشيع

مختلفة لعوامل التخثر الإفرادية (العمر الصنفي للـ VII هو 6 ساعات، وللـ IX و X 24 ساعة، وللبروثرومين 72 ساعة). وأكثر من ذلك، تملك البروتينات المضادة للتخثر C و S عمراً نصفياً أقصر من بروتينات طلائع التخثر ويخلق الانحطاط الأسرع في تركيزها حالة فرط تخثر عابر. وقد يكون هذا خطيراً على المصابين بالعَوَز الموروث للبروتين S و C الذين قد يُطَوَّرون نُحْراً جلدياً ويُرَوِّرون بدء مضاد التخثر مع الهيبارين إلى أن يُنَحْز تأثير الوارفارين جيداً. وهكذا يتأجل تأثير الوارفارين المضاد للتخثر ويجب بالواقع إعطاء الدواء لمدة 4-5 أيام قبل أن يُعَدَّ التأثير علاجياً على نحو ملائم. وأكثر من ذلك، لا تعكس النسبة الطبيعية الدولية INR على نحو يعول عليه حماية مضاد التخثر أثناء هذا الطور البدئي، لأن العوامل المعتمدة على الفيتامين K تنتهي بمعدلات (بسرعات) مختلفة. إن الميزة العظيمة للوارفارين عن الهيبارين هي إمكانية إعطائه عموياً. أما سيئته الرئيسية فهي التللك في الوقت قبل أن يُظهر تأثيره، ويعزى ذلك إلى طَرَز فعله غير المباشر. ويوجد تلكو مشابه في الوقت عند تعديل جرعة الوارفارين أو إيقافه إذ إن العمر النصف للبروتينات غير الوظيفية مساو تقريباً للبروتينات الوظيفية.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يمتص الوارفارين سريعاً من السبيل المعدي المعوي، ومثل جميع مضادات التخثر القموية، يرتبط أكثر من 90% منه مع بروتينات البلازما. ويُهيى فعله بالاسقلاب في الكبد. إن الوارفارين (حمر النصف 36 ساعة) مزيج راسمي racemic من مقادير متعادلة تقريباً لمصاوغين isomers للوارفارين، S (العمر الصنفي 35 ساعة) و R (العمر الصنفي 50 ساعة)، أي إنه تأثير للنوائين. ويعد الوارفارين S أقوى بأربع مرات من الوارفارين R. وتؤثر الأدوية التي تتداخل مع الوارفارين في هذين المصاوغين بطريقة مختلفة.

الاستعمال Uses. الوارفارين هو دواء الاختيار كمضاد للتخثر، لفعاليته التي يعول عليها ولأنه يسبب وقوعاً أقل للآثار الضائرة. تُرصد المعالجة بإجراء اختبار زمن البروثرومين. وعادة ما يُجرى الاختبار بالثرومبلاستين المُعَيَّر ويُعبَّر عن

⁴ Fenneerty A et al 1988 British Medical Journal 297: 1288-1288.

⁵ British Society for Haematology 1990 Guidelines on oral anticoagulation, 2nd edn. Journal of Clinical Pathology 43: 177-183 (Reproduced with permission).

حوالي 6 ساعات.

يُبلغ عن شذوذاً في الجهاز العصبي المركزي CNS (صغر الرأس microcephaly، وشلل الأعصاب القحفية) مع استعمال الوارفارين في أي مرحلة من الحمل ويُفترض أن تكون بسبب النزف داخل القحف.

ويمكن تدبير النزف أو فرط مصاد التخثر بوساطة الحالة

السريرية والمعدل الطبيعي الدولي:⁷

• النزف المهدد للحياة أو للأعضاء الرئيسية. يُنجز انعكس السريع للفعل المضاد للتخثر، إضافة لتعويض الدم، برُكازة معقد البروثرومين (تحتوي العوامل II, IX, X وتُعطى وريدياً بمقدار 50 وحدة من العامل IX لكل كيلو غرام من الوزن أو البلازما الطازجة المجمدة).

عندما تقتضي الضرورة القيام بعكس كامل للفعل المضاد للتخثر anticoagulation، يعطى الفيتوميناديون phetome-nadione 5 ميلي غرام بالحقن الوريدي البطيء. وهذا يجعل المريض حَرَوناً refractory تجاه مضاد التخثر القموي (لكن ليس للهيبارين) لحوالي أسبوعين. لذا يجب تقييم اختطار الحثار المُحتمل هذا لكل مريض وقد يُقضى بعدم قبوله عند بعض المرضى، ومثال ذلك، ذوي صمامات القلب البديلة. وينبغي إيقاف الوارفارين للنزف الأقل وخامة. يمكن إعطاء الفيتوميناديون 0.5 - 2 ميلي غرام بالحقن الوريدي البطيء عندما يكون التصحيح السريع للنسبة الطبيعية الدولية INR ضرورياً.

• $INR < 7$ لكن بدون نزف. صَحَّح غير إيقاف الوارفارين، وإعطاء الفيتوميناديون 0.5 ميلي غرام بالحقن الوريدي البطيء إذا كان ذلك ملائماً.

• $INR 4.5-7.0$. تُدبَّر بمنع إعطاء الوارفارين لمدة 1 - 2 يوم ومن ثم مراجعة النسبة الطبيعية الدولية INR.

• $INR 2.0-4.5$ (الجمال العلاجي). ينبغي الاستقصاء الكامل للسرف، ومثال ذلك، النزف من الأنف، والنزف من السبيل الهضمي أو الكلوي، فكثيراً ما يوجد سبب موضعي.

مضاعفة للمعالجة بالوارفارين. ويبلغ وقوع النزف الرئيسي حوالي 5%، كل عام، وغالباً ما يوجد اختطار يمكن استعراؤه، ومثال ذلك، نقص صفيحات الدم، ومرض الكبد أو عَوَز الفيتامين K، واضطراب التخثر الداخلي المنشأ، والسرطان أو الجراحة الحديثة. إن ضعف السيطرة الطبيعية على مضاد التخثر أو التأثير الدوائي مع الوارفارين يزيد الاختطار. ويعمل النزف للحدوث أكثر في السيلين الهضمي والكلوي، وفي الدماغ عند المصابين بالمرض الوعائي المخي cerebrovascular.

أما التفاعلات الجلدية، فضلاً عن الفرغرية purpura والكدمات ecchymoses عند من يفرطون في استعمال مضاد التخثر، تتضمن فرط التحسس، والطفح، والتعلية alopecia. وقلماً يحدث نخر الجلد بسبب خلط من النزف والحثار عندما يُقَطَّع تحريض المعالجة بالوارفارين فجأةً و/أو عندما يكون المريض مصاباً بعوز وراثي أو مكتسب معين للبروتين C المضاد للتخثر أو مُهم عامله البروتين cofactor protein S؛ ويمكن أن يكون خطيراً.

قد يصيب الوارفارين المستعمل في بداية الحمل الجنين (بغير النزف). فُسَبِّب اضطرابات عضلية (5%) (الجهة العقدة bossed forehead، والأنف المنخَمَص sunken nose، ويُور التكلس في المشاشات epiphyses) وغياب الطحال. ينبغي نصيح النساء اللواتي يستعملن الوارفارين لمدة طويلة بتجنب الحمل أثناء تناوُهن الدواء. ينبغي إعطاء الهيبارين قَبْلَ الحمل واستمراره في الأثلوث الأول من الحمل، وينبغي بعد ذلك أن يحمل الوارفارين محله، إذ إن استمرار التعرض للهيبارين قد يسبب تخلخل العظم osteoporosis. ثم ينبغي إيقاف الوارفارين قرب الولادة لأنه يسبب نقص بروتومين الدم عند الولدان وتُعد السيطرة عليه غير دقيقة من حيث المأمونية على الولادة؛ فيمكن اللجوء لاستخدام الهيبارين في هذه المرحلة إذ يمكن قطعه قبل الولادة مباشرةً حيث يزول تأثيره في

⁶ في دراسة على 261 مريض تناوُروا الوارفارين warfarin لمدة 221 سنة من إجمالي حياة المرضى، جرى التبليغ عن سرف رئيسي عند 5.3% بعد سنة و10.6% بعد سنتين. Gitter MJ et al 1995 Mayo Clinic Proceedings 70: 275 - 733.

⁷ استناداً إلى توصيات الجمعية البريطانية للميويت.

سحب مضاد التخثر الفموي Withdrawal of oral

anticoagulant إن ميزان البيئة، هو أن السحب المفاجئ كمقابل للسحب التدريجي للمعالجة لن يُضيف بحد ذاته شيئاً إلى اختطار الانصمام الخثاري، لأنّ التحليق المُتحدّد لعوامل التجلط الوظيفية المعتمدة على الفيتامين K يستغرق بضعة أيام.

التأثيرات Interactions. يجب أن يكون تضبيب مضاد التخثر الفموي دقيقاً من حيث المأمونية والنجاعة. وعندما يكون من الواجب استعمال دواء يُعَدّل فعل الوارفارين، فينبغي رصد النسبة الطبيعية الدولية INR عدة مرات وضبط جرعة الوارفارين في أثناء فترة تأسيس الدواء الجديد حتى الوصول إلى جرعة الوارفارين العلاجية الثابتة؛ نحتاج أيضاً إلى الرصد الحريص أثناء سحب الدواء المتأثر.

تُعرّف القائمة التالية، على الرغم من عدم شموليتها، تلك الأدوية التي ينبغي تجنبها، والأدوية يمكن استعمالها على نحو مأمون مع الوارفارين.

• **المسكنات Analgesics** تجبّ إن أمكن، جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs بما فيها الأسبرين (ما عدا احتشاء عضل القلب) بسبب تأثيرها المُهَيِّج للمخاطية المعدية وفعلها على الصفائح. يُعدّ الباراسيتامول مقبولاً، ولكن قد ترتفع الجرعات فوق 1.5 غرام/يوم قد ترفع النسبة الطسعة الدولية INR. يثبط البروبوكسفين dextropro- poxyphen والمركبات التي تحويه، استقلاب الوارفارين، مثل co-proxamol، فينبغي تجنبها. ويُفضّل عنها الكودين، وثنائي هيدروكودين والتوليفات مع الباراسيتامول، مثل co-dydramol.

• **مضادات الميكروب Anitmicrobials** إن الأزثريونام aztreonam، والسيفاماندول، والكلورامفينيكول، والسيروفلوكساسين، والكو-تريموكسازول، والإريثروميسين، والفلوكونازول، والإتراكونازول، والأكيوكونازول، والمثرونيدازول، والميكونازول، والأوفلوكساسين والسلفوناميدات (بما فيها الكو-تريموكسازول) تزيد التأثير المضاد للتخثر بآليات تتضمن التداخل مع استقلاب الوارفارين أو الفيتامين K. ويسرّع الريفامبيسين والغريزوفولفين

استقلاب الوارفارين (التحريض الإنزيمي) فينقصان تأثيره. وقد تزيد مضادات الميكروبات القوية الواسعة، الطيف، مثل التندابير المُستأصلة للملويات البوابية *Helicobacter* (راجع الفصل 31)، حساسية الوارفارين بإيقاصها للبيت flora المعوي الذي يُنتج الفيتامين K.

• **مضادات الإحلاج Anticonvulsants** يُسرّع الكاربامازيب، والفيوباربيتال والريميدون primidone استقلاب الوارفارين (التحريض الإنزيمي) ويُعدّ تأثير الفينيتوين مُعَيَّراً. أمّا الكلونازيبام والبروات الصوديوم فمأمونان.

• **مضادات اضطراب نظم القلب cardiac antiarrhythmics** يقوّي الأميودارون، والبروبافينون وربما الكيبيدين تأثير الوارفارين ويتطلّب ضبط الجرعة، أمّا الأتروبين، والايروبيراميد disopyramide والليغوكاين فلا تتأثر مع الوارفارين.

• **مضادات الاكتئاب Antidepressants** قد تُحسّن مثبطات إسترداد السيروتونين تأثير الوارفارين ويُمكن استخدام مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات.

• **الأدوية المعدية المعوية Gastrointestinal drugs** تجبّ السيميتيدين والأوميبرازول التي تثبط تصمية الوارفارين R، والسكرالفاة sucralfat التي قد تُحلّ بامتصاصه. يمكن استخدام الرانيتيدين ولكن ينبغي ضبط النسبة الطبيعية الدولية INR عندما تكون الجرعة مرتفعة. وتُعدّ معظم مضادات الحموضة مأمونة.

• **الأدوية الخافضة للدهون Lipid-lowering drugs** تعزّز الفيبرات fibrates وبعض الستاتينات التأثير المضاد للتخثر. ويُفضّل تجنب الكوليستيرامين لأنه قد يُحلّ بامتصاص كل من الوارفارين والفيتامين K.

• **الهرمونات الجنسية Sex hormones and hormone antagonists** ومُناهضات الهرمونات. تزيد الإستروجينات تخليق بعض عوامل التجلط المعتمدة على الفيتامين K وتُفضّل مانعات الحمل الروجيستينية progestogen فقط. وتُحسّن ضوّد الهرمون، أي الدنانازول danazol، والفلوتاميد flutamide والتاموكسيفين tamoxifen من تأثير الوارفارين. • **المُرسّكات ومُزيلات القلق Sedatives and anxiolytics** يمكن

استعمال البنزوديازيبينات.

يوجد في الحبيبات الإفرازية للخلايا البدينة mast cells ويُحضَّر تجارياً من أحد أنواع النسخ الحيوانية (من المخاطية المعوية للخنزير أو من رئة البقر بصورة عامة) لإعطاء مستحضرات تتباين في الوزن الجزيئي من 3000 - 30000 (الوسطي 15000). وهو أقوى حمض عضوي في الجسم ويحل في المحلول شحنة كهربية سالبة. وتُحضَّر الهبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMW) (وسطي الوزن الجزيئي 4000 - 6500) من الهبارين المعيارى بإحدى النقيبات الكيميائية وتحتوي المستحضرات التجارية (دالتيارين - dalteparin، إوكسابرين enoxaparin، تينزابارين tinzaparin) على أجزاء/كسور fractions مختلفة تُعرض حرائك دوائية مختلفة أيضاً.

طَرَز الفعل Mode of action. يعتمد الهبارين في فعله المضاد للتخثر على وجود سلسلة مفردة من بروتين سكري glycoprotein هو مضاد الثرومبين antithrombin (سابقاً مضاد الثرومبين III) في البلازما، وهذا المضاد المُثَبِّط موجود طبيعياً لعوامل التخثر المُنَشَّطة للمُسْلِكِينَ الداخلي intrinsic والشائع بما في ذلك الثرومبين والعامل Xa والعامل IXa (الشكل 1.28). ويُعَدُّ مضاد الثرومبين مضاهناً لِعَدَدٍ من أفراد عائلة ضد التريسين الألفا- α_1 -antitrypsin لمثبطات البروتياز السيرينسي serine protease inhibitors (السيرينينات serpins). يرتبط الهبارين عند إعطائه بالوريد بمضاد الثرومبين مما يؤدي إلى تثبيط سريع لانزيمات البروتياز في مسلك التخثر. وبوجود الهبارين يصبح مضاد الثرومبين أكثر فعالية وسرعة (1000 مرة تقريباً) إن التثبيط آنياً بالأساس. يُحَرِّض ارتباط الهبارين بمضاد الثرومبين تبدلاً مُهَامِياً في مضاد الثرومبين مما يُمَيِّس الهبارين في مكان ما، بحيث يَتَبَعُّ تفاعل سريع مع البروتياز المستهدف. يُنَقِّص هذا التفاعل بدوره إلفة مضاد الثرومبين للهبارين، مما يسمح للهبارين بالافتراق من مضاد الثرومبين/معقد البروتياز وتخفيف تأثيرات إضافية لمضاد الثرومبين/بروتياز.

تكمُن أهمية تثبيط العامل Xa في أنَّ هذا العامل خطوة حاسمة في كلٍّ من نظامي التخثر الداخلي والخارجي وأن

مُضَادَّاتٍ أُخَرَى لِلْفَيْتَامِين Other vitamin K antagonists يُعَدُّ الاسينوكومارول acenocoumarol (النيكومالون nicoumalone) مشاهداً للوارفارين ولكنه قلماً يُستخدم؛ يُطرح في البول دون تبدل غالباً (عمر النصف 24 ساعة). وقد استُبعدت مضادات التخثر أي الإندانديون indandione عملياً بسبب الآثار الجانبية الأرجية غير المتعلقة بالتخثر؛ لا يزال الفينينديون phenindione (عمر النصف 5 ساعات) متاحاً ولكنه قليل الاستخدام أيضاً.

مضادات التخثر المباشرة المفعول: الهبارين

Direct-acting anticoagulants: heparin

اكتُشِفَ الهبارين من قبل طالب الطب J. McLean، الذي يعمل في مدرسة Johns Hopkins الطبية عام 1916. فقد سعى لتكريس عام لبحث فيزيولوجي حين انكبَّ على دراسة "المادة الثرومبوبلاستية thromboplastic (المُحَلِّطَة clotting) في الجسم". فوجد أنَّ خلاصات الدماغ والقلب والكبد قد سَرَّعَت التجلُّط ولكن تدهورت الفعالية أثناء التخزين. ولم تفشل خلاصة الكبد، التي حَفَظَهَا للمدة الأطول، في تسريع التجلُّط فحسب بل أحرَّثُهُ فعلياً. وقد قال في بيانه وروايته الشخصية ما يلي:

بعد اختبارات أكثر وتحصير وجبات batches أخرى من مسفاتيد الكبد heparophosphatid، ذهبت صباح أحد الأيام إلى باب مكتب الدكتور Dr. Howell، وكنت واقفاً عند الباب (وكان جالساً في مقعده)، فقلت "دكتور Howell، لقد اكتشفت مضاد الثرومبين antithrombin". لقد كان كثير الشكوك. لذلك طلبت من Deiner John Schweinhant أن يجعل هرة تنزف في ورق صغير مائلاً إياه بالدم، وحركته مع جميع وجبات batch المسفاتيد الكبدى heparophosphatides، ووضعت هذا على طاولة مختبر الدكتور Howell وسألته أن يحرنسي متى يتجلط. ولم يتجلط أبداً (لقد كان الهبارين⁸).

الهبارين هو عديد سكاريد مخاطي مُسَلِّفَت sulphated

⁸ يُقَدِّم Mclean باناً آمراً عن جهوده في شق طريقة خلال المدرسة الطبية، واكتشافه الهبارين في Mclean J1959 Circulation XIX: 75.

تُعد الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي LMW أقل ارتباطاً بالبروتين وذات شاكلة قابلة للتكهن من حيث علاقة الجرعة بالاستجابة عند إعطائها تحت الجلد أو بالوريد s.c. أو i.v. وتمتلك أيضاً عمراً نصفياً أطول من مستحضرات الهيبارين المعيارية.

رصد المعالجة بالهيبارين Monitoring heparin therapy. يُسيطر على المعالجة بالهيبارين عبر زمن الثرومبوبلاستين المُنشَّط جزئياً (activated partial thromboplastin time (APTT) ويكون المجال العلاجي الأمثل 15 - 25 ضعف الشاهد (ويُحَدُّ أن يكون APTT للمريض نفسه قبل المعالجة). أمّا الطريقة البديلة فهي قياس التركيز البلازمي للهيبارين باستعمال مقايصة مُضاد الـ Xa، وغايتها أن يكون التركيز العلاجي 0.1 - 1.0 وحدة/سيلي لفر. لا تقوم الجرعات العلاجية للهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW بإطالة زمن APTT، ولها حرائك دوائية قابلة للتكهن، ويمكن إعطاؤها باستعمال القيم الخوارزمية (الحرية) المضبوطة مع وزن الجسم بدون الرصد المخبري. ويُمكن استعمال مقايصة مُضاد Xa عند الضرورة لقياس مستوى الهيبارين.

الجرعة Dose. معالجة للثخثر الموطد. إن التدبير الوريدي الشائع بالهيبارين المعيارية اللامُحَثَّر هو بُلعة bolus بالحقن الوريدي لحوالي 5000 وحدة (أو 10000 وحدة في الإنصمام الرئوي الوخيم) متبوعة بمعدل ثابت بالتسريب الوريدي لحوالي 1000 - 2000 وحدة في الساعة. ويمكن بدلاً من ذلك إعطاء 15000 وحدة تحت الجلد s.c. كل 12 ساعة ولكن تكون السيطرة أقل اكتمالاً. ينبغي قياس APTT كل 6 ساعات بعد بدء المعالجة وإحكام معدل الإعطاء لإبقاء زمن APTT ضمن النسبة العلاجية المثلى 1.5 - 2.5؛ ويتطلَّب ذلك قياسات يومية لزمن APTT ويفضل بين الساعة التاسعة والساعة الثانية عشرة (ظهراً) لأن التأثير المضاد للثخثر للهيبارين تبدلات يومية.

أدت الملائمة (وكذلك المردود) في المعالجة بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW إلى تبدلات منتشرة في الممارسة. يمكن معالجة المصابين بالانصمام الحثاري الوريدي

الهيبارين فعال بكميات صغيرة. وهذا يوفر المعقولة لإعطاء جرعة هيبارين منخفضة للوقاية من تكوين الخثرة thrombus. وقد وجد على المستوى الجزيئي أن سعة capacity الهيبارين في تثبيط العامل Xa تعتمد على متوالي سكاريد حماسي pentasaccharide نوعية يمكن عزلها في أجزاء دات ورن جزيئي وسطي 5000 (هيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي LMW heparins). وتثبط هذه الهيبارينات، أي LMW، العامل Xa بجرعة مشابهة للهيبارين المعيارية ولكنها ذات فعالية مضادة للثرومبين قليلة جداً. هذه الأجزاء قصيرة جداً في تثبيط الثرومبين وهو الفعل الرئيسي للهيبارين التقليدي (وسطي الوزن الجزيئي 15000). يرتبط الفيرين المتكوّن في الدوران مع الثرومبين ويحميه من إزالة الفعالية بواسطة معقد الهيبارين مضاد الثرومبين، مما يوفر تفسيراً إضافياً للحاجة لجرعات أكبر من الهيبارين لإيقاف امتداد الخثرة أكثر منه تكوينها. ويثبط الهيبارين أيضاً الثرومبين عن طريق مثبطات أخرى، ويُسرّع بالتراكيز الأكبر تفعيل البلاصمينوجين ويثبط تكثُّس الصفائح.

وفضلاً عن خواصه المضادة للثخثر، يثبط الهيبارين تكاثر خلايا العضلات الملساء الوعائية ويكتشف في تولد الأوعية angiogenesis. ويثبط الهيبارين أيضاً مظاهر محدّدة من الاستجابة الالتهابية؛ يبين ذلك في البرء السريع من الالتهاب المصاحب لثخثر الوريد العميق عند إعطاء الهيبارين.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يُمتص الهيبارين بدرجة ضعيفة من السبيل المعدي المعوي، ويُعطى بالوريد أو تحت الجلد؛ يكون تأثيره سريعاً بعد وصوله إلى الدم. يرتبط الهيبارين مع بروتينات بلازمية عديدة ومع مقرات على الخلايا البطانية endothelial؛ يُؤخذ من قبل خلايا الجهاز الشبكي البطاني ويُصفى بعضه بالكلية. وبسبب هذه العوامل يبدو أن إزالة الهيبارين من البلازما تكتنف توليفاً لعمليات من الرتبة صفر والرتبة الأولى، بحيث يتبدل العمر النصفى للتأثير السيلوجي بطريقة غير متناسبة مع الجرعة، فيكون العمر النصفى 60 دقيقة بعد إعطاء 75 وحدة لكل كيلوغرام وحوالي 150 دقيقة بعد إعطاء 400 وحدة لكل كيلوغرام من الوريد.

المستقرة) unstable angina، بالتوليف مع الأسبرين.

الآثار الضائرة Adverse effects. يُعَدُّ النزف المضاعفة

complication الحادة الرئيسية للمعالجة بالهيبارين. وهو غير شائع ولكن يبدو أصحاب الوظيفة الكبدية أو الكلوية المُعْتَلَّة، والمصابين بالسرطان carcinoma، ومن تجاوزوا 60 عاماً من العمر، أكثر إخطاراً. وتتصاحب نسبة APPT >3 مع زيادة احتمال النزف 8 مرات.

يحدث نقص الصفائح المُحَرَّض بالهيبارين Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) المُعَيَّر بالانصمامات الخثرانية الشريانية والنزف، عند حوالي 2-3% من المرضى المتناولين للهيبارين المعاري لمدة أسبوع أو أكثر (أقل عند المرضى المتناولين للهيبارين المنخفضة الوزن الجزيئي LMW). ويعرَى ذلك إلى الضد الذاتي autoantibody المُوجَّه ضد الهيبارين المصحوب بالعامل الصفيفي 4، المُسَبِّب لتنشيط الصفيفه، ويشيع حدوثه مع الهيبارين المشتق من رئة البقر. وينبغي الاشتباه بوجود HIT عند أي مريض يهبط تعداد الصفيفات لديه 50% أو أكثر بعد إعطاء الهيبارين، وعادةً ما يحدث بعد 5 أيام أو أكثر من بدء المعالجة (أو فوراً عندما يكون المريض قد تعرَّض سابقاً للهيبارين). وقد يحتاج حوالي 30% من المرضى إلى البتر amputation أو قد يموتون.

ينبغي الاستبدال باستخدام دانا بارويد danapar sodium، أو الهيرودين hirudin أو أرغاتروبان argatroban عند المصابين بنقص الصفيفات المُحَرَّض بالهيبارين HIT والخثار اليبس. لا يجب البدء بالوارفارين حتى يحاز الفعل الملائم المضاد للتخثر بأحد هذه العوامل وعوده تعداد الصفيفات إلى الطبيعي، إذ قد يحدث نُخْرٌ للحلِّد أو تفاقم للانصمام الخثاري. ولا تُعَدُّ الهيبارين المنخفضة الوزن الجزيئي مناسبة، لوجود احتمال بتفاعل الضد antibody المتصالب cross-reactive.

قد يحدث تخلخل العظم osteoporosis ويتعلَّق بالجرعة، ويمكن توقُّعه مع جرعة 15000 - 30000 وحدة/يوم ولمدة 6 شهور. وأكثر ما يشاهد أثناء الحمل. أمَّا الاختطار النسبي لتخلخل العظم بسبب الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي

الحاد على نحو مأمون وفَعَالٌ بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي كمرضى خارجيين outpatients. وقد أثبتت الدراسات ذات النطاق الواسع أن معالجة المريض الخارجي المصاب بالخثار الوريدي العميق (DVT) deep vein thrombosis الحاد، بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي غير المضبط بوزن الجسم المصحح يُعَدُّ مأموناً وفعالاً ومثابة معالجة للمريض الداخلي inpatient بالجرعة المضبوطة من الهيبارين المعاري وريدياً^{9,10,11}. وقد أكَّدَت التحارب الإضافية مأمونية المعالجة بالهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي ونجاحتها في الانصمام الرئوي الحاد¹² وأنَّه يمكن معالجة 80% من المرضى غير المختارين المصابين بالانصمام الخثاري، على نحو مأمون كمرضى خارجيين¹³ outpatients.

الوقاية من الخثار. ينبغي بعد العمليات أو بعد احتشاء عضل القلب إعطاء 5000 وحدة من الهيبارين غير المُحْتَرَّ unfractionated تحت الجلد s.c. كل 8 أو 12 ساعة بدون رصد (هذه الجرعة لا تُطِيل APTT)، أو إعطاء 10000 - 5000 وحدة تحت الجلد s.c. كل 12 ساعة بحالة الحمل مع الرصد monitoring (باستثناء النساء ذوات الصمامات القلبية البديلة إذ يُحْتَجَّز رصداً متتصماً).

أصبحت الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي أدوية مُفَضَّلَةٌ للوقاية أثناء الفترة المحيطة بالجراحة بسبب ملاءمتها. فهي فعالة ومأمونة مثل الهيبارين اللامُحْتَرَّ للوقاية من الخثار الوريدي (راجع ما سبق). ويكفي الإعطاء مرة يومياً تحت الجلد، إذ يُعَدُّ أمد تأثيرها أطول من أمد الهيبارين التقليدي ولا تتطلب رصداً مخبرياً. وتُعَدُّ الهيبارينات المنخفضة الوزن الجزيئي فعالةً مثل الهيبارين المعاري على الأقل، للنبجة غير الثابتة (غير

⁹ Levine M et al 1996 New England Journal of Medicine 334: 677-6814.

¹⁰ Koopman M M W et al 1996 England Journal of Medicine 334: 682-687.

¹¹ The Columbus Investigators 1997 England Journal of Medicine 337: 657-662.

¹² Simonneau G et al 1997 England Journal of Medicine 337: 663-669.

¹³ Lindmarker P, Holmstrom M 1996 Journal of International Medicine 240: 395-401.

LMW فلم يوطد بعد.

تحدث تفاعلات فرط التحسس وكثر الجلد (المشاهدة لما يحدث مع الوارفارين) ولكنها نادرة. وقد عُرِيت الثعلبة alopecia العابرة إلى الهيارين ولكن قد تنجم عن المرض الانصامي الخثاري الذي أعطي الدواء من أجله.

مُناهضة (تضاد) الهيارين Heparin antagonism. تزول تأثيرات الهيارين سريعاً إذ قلماً يتطلب استعمال مُناهض antagonist باستثناء ما بعد الإرواء خارج الجسم extracorporeal perfusion لجراحة القلب. ينعكس البروتامين protamine؛ أي البروتين المُستحصل من بطاف السمك، فقل الهيارين المصاد للتخثر عند الحاجة للمُناهضة. وتعد قوته الأساسية basic على قدر القوة الحمضية acidic للهيارين، مما يشرح فعله العاجل. إن 1 غرام من سلفات البروتامين المحقونة وريدياً تستعمل حوالي 100 وحدة من الهيارين المأخوذ من المخاطية mucosa (mucous) أو 80 وحدة من الهيارين المأخوذ من الرئة؛ لكن هذا السلم (الميزان) يتغير نزولاً عندما يعطى هيارين مسقاً بحوالي 15 دقيقة. يمتلك البروتامين نفسه بعض التأثير المضاد للتخثر فيجب تجب فرط الجرعات. ويجب أن لا تتعدى الجرعة العظمى 50 ميلي غراماً لا تُعرف فعاليته عند المرضى المعالجين بالهيارينات المنخفضة الوزن الجزيئي LMW.

شبهات الهيارين Heparinoids. إن دانابارينويد الصوديوم هو مزيج من أمخاط عديدة من غليكوز أمينوغليكانات غير الهيارينية المستخلصة من المخاطية المعوية للخنزير (84%) سلفات الهيارين). وهو مصاد تخثر فعال لمعالجة الخثار الوريدي العميق (DVT) وللوقاية عند المرضى المرتفعين الاختطار ولمعالجة المصابين بنقص الصفائح المصاحب للهيارين.

استعمالات مضادات التخثر

USES OF ANTICOAGULANTS

مرض الوريد Venous disease

الانصام الخثاري الوريدي الناجز Established venous thromboembolism يستعمل مضاد التخثر للوقاية

من امتداد الخثرة الموجودة، ربما ينقص حجمها بتأثير الفعالية الطبيعية الحائلة للخثرة thrombolytic. وبقي الفعل القوي المضاد للتخثر من تشكل الخثرة الطازجة، التي تكون أميل للاتصال والانصام، لاسيما إذا كانت في الأوردة الداية الكبيرة؛ مُساعد أيضاً في إعادة استئناء الأوردة وتنظيف الصمامات الوريدية من الخثرة، ولذا ينبغي الوقاية من العواقب الطويلة الأمد مثل التورم swelling في الساق والتقرح الركودي stasis ulceration. أما مقر الخثار ومداه فينبغي إنجازه بوساطة الفائق الصوت الوريدي venous ultrasound. ويمكن معالجة معظم المصابين بالخثار الوريدي الدائسي أو خثار وريد الربلة (بطة الساق) calf بالهيارين المنخفض الوزن الجزيئي كمرضى خارجيين outpatient، ويُضبط وفقاً للوزن ويُعطى مرةً أو اثنتين بحسب توصيات المُصنّعين. وينبغي الاستمرار لمدة 4 - 7 أيام إجمالاً وإلى حين تسوية علامات الخثار (الحرارة، وتورم الطرف limb). وينبغي أيضاً البدء بالوارفارين في الوقت نفسه مع الهيارين. كما ينبغي معالجة مرضى الانصام الرئوي الأعراضى في المستشفى بالهيارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW أو بمجرعة وريدية كبيرة من الهيارين غير المُحَقَّر (راجع ما سبق).

قد يكون الوارفارين ضرورياً عند المصابين بالخثار الوريدي العميق DVT التالي لحدث مُؤرَّث precipitating (كجراحة تقويم العظم مثلاً orthopaedic)، ولمدة 6 أسابيع فقط إذا عاد المريض إلى حركته الطبيعية وزال العامل المؤرَّث. وينبغي أن يرتدي المريض جراباً ضاعطاً مُحكماً جيداً لزيادة الجريان في الأوردة العميقة، وتمارين الساق وأن يُشجَّع على الحركة حالماً يزول الانزعاج ويُقلَّ اختطار المعاودة مع مرور الوقت بعد الحدث البدئي. وتكفي المعالجة بمضاد التسلط لمدة 3 شهور في حالات الخثار الوريدي العميق DVT غير المصحوب بمضاعفات الخثرة الرئوية. ويشيع في الممارسة استمرار المعالجة من 6 إلى 12 شهراً بوجود بنية على الصمة الرئوية.

ويمكن استخدام المعالجة الحائلة للخثرة بالستروبتوكيناز streptokinase أو اليوروكيناز urokinase بالوريد من أجل الخثار المُهدِّد للحياة مثل الانصام الرئوي الرئيسي مع نقص

الدِينَامِيكِيَّاتِ الدَّمَوِيَّةِ haemodynamics.

قد تُنقَذَ المُعالِجَةُ بِمُضَادِّ التَّخَثُّرِ الحَيَاةَ فِي فِرْطِ ضَغْطِ الدَّمِ الرُّئُويِ الصُّمِّمِيِّ الخَثَّارِيِّ.

الوقاية من الخثار الوريدي Prevention of venous thrombosis. يُنْفَصُ مُضَادُّ التَّخَثُّرِ القَمُويِ اخْتِطَارَ الانصِمَامِ الخَثَّارِيِّ فِي حَالَاتٍ يَوْجَدُ فِيهَا اخْتِطَارُ خَاصٍ. بَعْدَ الجِرَاحَةِ مَثَلًا. وَلَكِنْ تُقَرَّرُ مُضَادَّاتُ التَّخَثُّرِ القَمُويَةِ عَلَى نِطَاقٍ وَاسِعٍ لِحَظُورَةِ النِّزْفِ مِنْ جِهَةِ وَالْجُهْدِ الْمَبْذُولِ فِي اسْتِمْرَارِ السَّيْطَرَةِ عَلَيْهَا مِنْ جِهَةِ ثَانِيَةٍ. وَلَقَدْ أَظْهَرَتْ تَحَارِبُ كَثِيرَةٌ التَّأثيرَ المَحْصَنَ لِلجِرَعَاتِ المُنخَفِضَةِ مِنَ الهِيبارِينِ (5000 وحدة كل 8 - 12 ساعة تحت الجلد) وحديثاً حملاً للهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW (بالجرعة المضبوطة - بوزن الجسم) أو بالاختطار) ضد خثار وريد الساق العميق، والحقيقة الهامة هي الاستهلاك الأقل من الهيبارين للوقاية من الخثار مقارنة مع ما يُسهلُكَ لمُعالِجَةِ الخَثَّارِ، لِأَنَّ الهِيبارِينَ يَعمَلُ بِتَرْكِيزِهِ المُنخَفِضِ عَلَى مَرَحَلَةٍ بَاسِئَةٍ مِنْ شَلَالِ cascade عوامل التخثر الذي يؤدي إلى تكوين الفيرين (انظر أعلاه).

يُمْكِنُ اسْتِعمَالُ جِرَعَةٍ مُنخَفِضَةٍ مِنَ الهِيبارِينِ اللامُخْتَرِ أو الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMW للوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي عند مريض آخرين ذوي اختطار كبير كالانصمامات الناجمة عن المكوث الطويل في السرير وتقييد الحركة، مع السكتات المخية strokes، أو فشل القلب أو المرض الخبيث. وليس النزف العفوي بمشكلة مع هذه الطريقة من المعالجة المصادة للتخثر.

الدِّكْسْتِرَانَاتِ المُنخَفِضَةِ الوِزْنِ الجِزْيِيِّ (انظر لاحقاً).

المرض القلبي الوعائي Cardiovascular disease

احتشاء عضل القلب الحاد Acute myocardial infarction يستعمل مضاد التخثر مع الهيبارين لانقاص اختطار الانصمام الخثاري الوريدي، واختطار الصمات emboli وحجمها وانقاص الخثرات thrombi الجدارية عقب احتشاء عضل القلب الحاد.

ينبغي مراعاة الفعل المضاد للتخثر الطويل الأمد

للوارفارين، للوقاية من الانصمام الخثاري لأي مصاب بضخامة الأذين الأيسر أو بانخفاض إنتاج القلب cardiac output أو بالرجفان الأذيني الانتيابي paroxysmal أو المُتَحَرِّجِ/ النَّاجِزِ (مع مرض صمام قلب أو بدون). وحين لا يُعَدُّ الوارفارين مناسباً، فقد يستبدل باستعمال الأسبرين، إذ بقي من السكتة stroke عند المرضى المصابين بالرجفان الأذيني، ويُعتَقَدُ أَنَّهُ أَقَلُّ فَعَالِيَةً. قد يكون توليف الوارفارين مع الأسبرين، الذي كان يعتقد أنه مضاد استطباب، قد يكون أعظم تأثيراً عند المصابين باختطار الانصمام. يُعطى الهيبارين لمدة ساعتين للمريض بعد خضوعهم لرأب الوعاء angio-plasty.

ويستخدم الهيبارين، أو الأسبرين أو كلاهما للوقاية من احتشاء عضل القلب في الطور الحاد من الذبحة غير المستقرة (غير الشاجة) unstable angina.

الاستعداد الشرياني المحيطي Peripheral arterial occlusion قد يبقى الهيبارين من امتداد الخثرة ويُسرَّعُ إِعَالَةَ الإِسْتِغْنَاءِ recanalisation؛ ويشجع استخدامه في الطور الحاد عقب الخثار أو الانصمام embolism. ولا يوجد سبب لمعالجة لمرض الوعائي الإقفاري المحيطي بمضاد التخثر القموي (راجع الأدوية المضادة للصفيحات، من أجل الوقاية).

الوقاية المضادة للتخثر الطويلة الأمد

Long-term anticoagulant prophylaxis

يجب أن يراعى قرار استعمال الوارفارين الطويل الأمد العوامل اللاحقة. ينبغي إخبار المريض باختطارات النزف، التي تتضمن ما يحدث بسبب تناول الأدوية الأخرى، وبعلامات النزف في السيلين الهضمي والبولي. وينبغي أن يحمل جميع المرضى بطاقة تشير إلى تناولهم لمضاد التخثر القموي. وينبغي أيضاً حجب مثل هذه المعالجة عن المريض الذي لا يُعَدُّ قَابِلًا لِلإِمْتِثَالِ لِمُتَطَلِّبَاتِ المِداوَةِ المنتظمة وفحص الدم. ويتعلّق وَقُوعُ المضاعفات النزفية مباشرةً مع مستوى الفعل المضاد للتخثر؛ يمكن الحصول على المأمونية والنتائج الجيدة فقط بالانتباه الشديد حتى التفاصيل. ينبغي رصد المعدل الطبيعي الدولي INR بفواصل لا تتجاوز 8 أسابيع عند

الالتهابي النشيط، ودوالي المريء oesophageal varices، وتليف (تشمع) الكبد غير المُعَاوَض.

• **القلبية الوعائية Cardiovascular**: فرط ضغط الدم الوخيم غير المسيطر عليه.

• **الكلوية Renal**: إذا كانت وظيفتها مُتَحَلِّة جداً.

• **الحمل Pregnancy**: تُعدّ متلازمة الوارفارين الجنينية في بداية الحمل خطرة وقد يسبب النزف موت الجنين في أواخر الحمل.

• **الدموية Haematological**: اضطراب النزف الموجود مسبقاً.

الأدوية المضادة للتخثر المستجدة

Emerging anticoagulant drugs

تنظر الإستراتيجيات الحديثة إلى تطوير مواد تعمل على مقرات مختلفة من شلال التخثر وإلى عوامل تثبيط الثرومبين، أو تمنع توليد الثرومبين، أو تحصر بدء عملية التخثر أو تُحَسِّن الفعل الداخلي المنشأ المضاد للتخثر والذي وَصَلَ إلى الميدان السريري.

نُظُم الإيتاء الجديدة، التي تستخدم الحموض الأمينية التحليلية (مثل SNAC) لتسهيل الامتصاص، تسمح بالإعطاء الفموي للهيبارينات اللائحة أو المنخفضة الوزن الجزيئي بحيث تكفي لإطالة APTT. وتُعدّ هذه النُظُم قيد التقييم.

مُثَبِّطات الثرومبين المباشرة تزيل فعالية الثرومبين المرتبط بالفبرين ممّا يعزّز إمتداد الخثرة (على عكس الهيبارين الذي يعمل على نحو غير مباشر من خلال مضاد الثرومبين) كما يلي:

الهيرودين hirudin، عديد بيتيد معزول أصلاً من الغدد اللعابية للعلّة، الطيّس *Hirudo medicinalis*، يُنتج الآن بتكنولوجيا التأسيس recombinant technology. وهو مشط قوي ونوعي للثرومبين الذي يُكوّن معه معقداً متعدياً العكس تقريباً. وغالباً ما يُصنّف بالكليتين وعمره النصف 40 دقيقة بعد إعطائه بالوريد. ولا يتوافر دِرياق antidote للمريض النازف. ويستخدم بنجاح عند المصابين بنقص الصفائح المُتَحَرِّض بالهيبارين (HIV)، وللوقاية من الخطار thrombopro-

المرضى ذوي الجرعة المُحافظة maintenance الثابتة والأكثر احتمالاً عند المرضى ذوي النسبة الطبيعية الدولية INR غير المستقر.

الجراحة عند المرضى الذين يعالجون بمضادات للتخثر Surgery in patients receiving anticoagulant therapy

قد يُسحب الوارفارين من أجل الجراحة الانتقائية elective surgery قبل العملية بحوالي 5 أيام ويعطى بعد حوالي 3 أيام لاحقة عندما تبدو الحالات مناسبة؛ يمكن استعمال الهيبارين أثناء الفترة الإعتراضية تلك. فيُسبّل باستعمال الهيبارين بتجريع كامل لمدة 4 أيام قبل الجراحة، وتُعاوَد بعد 12 - 24 ساعة من العملية، عند المرضى ذوي الصمامات الميكانيكية الدبلة prosthetic. يُعاد البدء بالوارفارين عندما يستأنف المريض تناوله الفموي. للجراحة الطارئة Emergency surgery: اتبع ما هو موحود في حالة النزف bleeding (راجع أنفاً). ومن أجل قلع السن dental extractions: يكفي حذف الوارفارين لمدة يوم أو يومين لضبط المعدل الطبيعي الدولي INR للحد الأدنى من المجال العلاجي (ينبغي اعتبار INR قُبيل الإجراء مباشرة). ويمكن استئناف الجرعة الاعتيادية للوارفارين في اليوم التالي للقلع.

أما الأسبرين المأخوذ وقتياً من أجل الاضطرابات الصمّة اختارية (انظر أدناه)، فمن الشائع إيقافه قبل أسبوعين من الإجراءات الجراحية الانتقائية elective والعودة من جديد عند إمكانية تناول الفموي.

مضادات استطباب المعالجة المضادة للتخثر

Contraindications to anticoagulant therapy

تتعلّق كثيراً مضادات الاستطباب (موانع استعمال) بالحالات التي تميل إلى النزف، وهي نسبية أكثر منها مُطلَقة، وتجرى موازنة للمخاطر كَتَقَابِلٍ للنافع المحصلة. تتضمن مصادات الاستطباب ما يلي:

• **السلوكية behavioral**: عدم القابلية أو معاندة التعاون، والاعتماد على الكحول.

• **العصية**: السكتة المحية stroke في خلال 3 أسابيع، أو جراحة الدماغ أو العين.

• **التعلوية Alimentary**: القرحة الهضمية الفعالة والداء المعوي

phylaxis عند رآب مفصل الورك الإنتقائي، والذبة غير المستقرة واحتشاء عضل القلب.

البيفاليرودين *bivalirudin* يُعدُّ مثبِّطاً للثرومين نصف تحليقي ثنائي التكافؤ يحتوي مضاهناً للنهاية C- من الهيرودين *hirudin*؛ وهذا يرتبط بالثرومين ولكنَّ إلفته أقل، ويُسبب تثبيطاً عابراً فقط ولذا قد يكون أكثر مأمونية. ويستخدم عند المرضى الخاضعين لرآب الوعاء التاجي coronary angioplasty.

الأرغاتروبان *argatroban* المشتق لحمض الكريوكسيليك، يرتبط على نحو غير تساهمي noncovalently بالمقر الفعال من الثرومين ويُعدُّ بديلاً فعالاً للهيبارين عند المصابين بقص الصفائح المعرض بالهيبارين HIT.

العوامل الأخرى ذات الانتقائية العالية في التطور السريري تتضمن مُحصرات العوامل التالية:

العامل *IXa*، وهو العامل الضروي لتضخيم شلال التخثر (إحصار المقر الفعال للعامل *IXa* أو إحصار الأضداد الوحيدة النسيلة monoclonal تجاه هذا العامل)،

العامل *VIIa* / طريق العامل النسيجي، وهي خطوة بدء التخثر [يمشط طريق العامل النسيجي tissue factor pathway inhibitor (TFPI) المأشوب recombinant المضاهي للمشط الطبيعي]؛

العامل *X* أو *Xa* وتثبيط العامل *VIIa* ضمن معقد *VIIa*/العامل النسيجي (بوساطة *NAPc2*)، وهو يثبّد مأشوب recombinant من مضاد تخثر من الدودة المسودة nematode anticoagulant peptide.

نظام حلّ الفبرين (حلّ الخثرة)

Fibrinolytic (thrombolytic) system

لا يتطلّب حفظ الجهاز الوعائي سالماً أن يكون الدم قادراً على التخثر فحسب، بل ينبغي أيضاً وجود آلية لإزالة منتجات التخثر عندما تحمّ غايتها في إيقاف التسرّب الوعائي. وهذه هي وظيفة نظام حلّ الفبرين، وتظهر ملامحه الأساسية في (الشكل 2.28).

يعتمد النظام على تكوين إنزيم البلازمين *plasmin* الحالّ للفبرين من طليعه البروتينية، أي سوك البلازمين *plasminogen* في الدم. ويرتبط مولد البلازمين أثناء عملية التخثر بمقرات نوعية على الفبرين. وفي الوقت نفسه تُطلق المنشطات الطبيعية لمولد البلازمين، أي منشط مولد البلازمين النسيجي *tissue plasminogen activator (tPA)* واليوروكيناز *urokinase* من الخلايا البطانية والخلايا النسيجية الأخرى وتعمل على مولّد البلازمين لتكوين البلازمين. والنتيجة أن يأخذ تكوين البلازمين دوره موضعياً فقط على سطح الفبرين وليس ضمن الدوران عامة، إذ يحدث نزع فبرين منتشر ممّا يُقص آلية التخثر عامة. ولما كان الفبرين هو هيكل الخثرة، فإن ذوبانه يلغي حدوث الجلطة clot.

يمكن لحالات الفبرين *fibrinolytics* (حالات الخثرة *thrombolytics*) أن تزيل الخثرات المنحّرة وكذلك الصمّات *emboli*. ويمكن لمثبطات نظام حلّ الفبرين (مضادات انحلال الفبرين *antifibrinolytics*) أن تكون ذات قيمة في حالات النزف الواضح وخاصة الحالات المميّزة بانحلال الفبرين *fibrinolysis* الزائد.

الأدوية التي تعزّز انحلال الفبرين

DRUGS THAT PROMOTE FIBRINOLYSIS

إن التطبيق الهام للأدوية الحالة للفبرين هو إذابة الخثرات من الشرايين التاجية المسدودة على نحو حادّ، ولذا يُعاد التزويد الدموي لعصل القلب الإقفاري *ischemic*، ويجري الحدّ من النخر *necrosis* وتحسّن المآل (الإنذار) *prognosis*. أما الأسلوب فهو إعطاء منشط مولد البلازمين وريدياً بالتسريب *infusion* أو بحقن بلعة *bolus* بغية زيادة تكوين إنزيم البلازمين الحالّ للفبرين. وتتضمن منشطات مولّد البلازمين المتاحة حالياً ما يلي:

الستريبتوكيناز *Streptokinase* هو بروتين مشتق من المكورات العقدية *streptococci* الحالة للدم β -؛ ويُكوّن معقداً مع مولد البلازمين (المرتبط بالفبرين على نحو مُقلقل) إذ يحوّل مولد البلازمين إلى بلازمين. ويسبب إعطاؤه السريع جداً هبوطاً مفاجئاً في ضغط الدم. عمر النصف 20 دقيقة.

وغالباً ما تكون عابرة، وهو العامل الذي قد يؤثر في قرار المعالجة من عدمه.

الأرجية Allergy. يُعَدُّ الستربتوكيناز والأنيستريلاز anistreplase من العوامل المُستضدية antigenic وقد تحدث تفاعلات تَأَقِيّة مع الطفح، والشرى ونقصان ضغط الدم لِسَظَم الناس الذين يَملِكُون أضداد antibodies المَكُورَات العَقْدِيَّة streptococci الجائِلَة. وتَسْتَلِم الأضداد بَعْد التَعَرُّض لِهَذِهِ الأَدْوِيَّة، فَيَسْجِي تَجَسُّب مَعَادَوَة اسْتِخْدَامِهَا بَين 5 أَيَّام و12 شَهِراً إِذ إِنَّ الجرعة الموصى بها قد لا تتغلب على المقاومة المناعية لتفعيل/تنشيط مَوْلَد البَلازِمِين.

موانع استعمال مضادات استطباب الأدوية الحائلة للخطر (راجع احتشاء عضل القلب، الفصل 23).

حَلّ الخثرة غير التاجية Noncoronary thrombolysis

الانصمام الرئوي Pulmonary embolism. يُعَدُّ حَلّ الخثرة سَبَقاً عَلاجياً لِلهَيَارِين في تَفْرِيج الأَوْرَدَة المَسدُودَة المُثَبَّتَة إِشْعاعياً. في حِين أَن نَقْصَان مَعْدَل الوَفَايَات في اسْتِخْدَام كَهِذَا، وَعدد الحَالَات المُبَلَّغ عنها بِالتَقَارِير من الصَّحَارِب السَّرِيَّة لِحَالَات الخثرة غَيْر كَافِيَة لِتَوْفِير بَرهَان احْصَائِي اسْتِجْاسِي. وَلا يَوجَد انْطِبَاع قَوِي عَلى أَن حَلّ الخثرة يَنْفَع عَندمَا يَتَصَاحَب الانْصِمَام الرئوي مَعَ عَلامَات عَدم المَعَاوِضَة الدِينَامِيكِيَّة الدُمُويَّة (ارْتِفَاع ضَغط الوريد الوداجي jugular، وَمَعْدَل النَبْض أَكْثَر مِن 100 ضَرْبَة/دَقِيقَة، وَالضَّغْط الانْتِقَاضِي أَقَل مِن 100 مِيلِي مَتر زَبَق، وَنَقْصَان التَشْبِيع بِالأكْسِجِين الشَّرِيَانِي). يَمْكَن تَسْرِيب الالْتِيْلَاز alteplase 100 مِيلِي غَرَام عَلى مَدَى سَاعَتَيْن، وَيَتَبَعهُ التَسْرِيب الوريدِي لِلهَيَارِين.

خُطَار الوريد العميق Deep vein thrombosis. يَمْكَن تَعْرِير حَلّ الخثرة عَندمَا تَكُون الأَوْعِيَّة المَصَابَة دَانِيَّة وَاحْتِطَار الانْصِمَام الرئوي مَرْتَعِماً. وَيَمْكَن إِجْجَاز حَلّ كَامِلٍ لِحَوَالِي 50% مِن الحَالَات المَعَالِجَة فِي خِلَال 7 أَيَّام مِن البَدء.

قَد يُؤَخِّد حَلّ الخثرة الشَّرِيَانِيَّة الإِنْسَادِيَّة Arterial occlusion المَجْمُوعِي أو المَوْضِعِي بِالحَسْبَان مِن أَجَل الانْسَادَات الشَّرِيَانِيَّة القَاصِيَّة distal عَن الشَّرِيَان المَآبِئِيَّة

مَعْدَل الوَفَايَات مَعَ تَوَاتُر مَقْبُول لِلآثَار الضَّارَّة¹⁴. وَلا تُظْهِر المَقَارَنَات بَين هَذِهِ الأَدْوِيَّة مَزِيَّةً إِنْقَاضِيَّة لَوَاحِدٍ مِّنْهَا عَلى الأَخر فِيمَا يَتَعَلَّق بِالبَقْيَا^{15,16}. يُنْقِص كُلُّ مِنَ السْتربتوكِينَاز وَمُنْشَط مَوْلَد اللَازِمِين النَسِيجِي PA - t مَعْدَل الوَفَايَات بِحَوَالِي 25% عَندمَا يَسْتَعْدَم مَنفَرِداً وَلَكِن تَصْبِيح النِسْبَة 50% 40 - عَند اسْتِخْدَام أَحَد هَذَيْن العَامِلِين مَعَ الأَسْرِين¹⁷ الَّذِي يُنْقِص وَقُوع عَوْدَة الإِحتْشَاء reinfarction. وَيَبْدُو أَن مَن كَانَ عَمَرُهُم أَقَل مِن 75 عَاماً يَكْسِبُون كَثِيراً مِّن تَبْعَثِ الخثرة وَلَكِن العَمَر "الفِيزِيُولُوجِي" أَكْثَر أَهْمِيَّة مِن العَمَر الزَمَنِي.

قَد تُعَقِّد السَّكَّة stroke فَشل القلب وَعَادَةً مَا تُعَدُّ صَمِيَّة embolic، إِذ يَتَصَاحَب وَقُوعُهَا مَعَ مَدَى إِحتْشَاء عَضَل القلب. تُشِير البَيِّنَة¹⁸ إِلَى أَن تَوَلِيف حَالٍ الخثرة مَعَ الأَسْرِين يَخْصِفُ الْإِخْطَار الإِجْمَالِي لِلسَّكَّة، رَيمَا بِالحَدِّ مِّن حِجْم الْإِحتْشَاء، أَوْ بِإِنْقَاصِ النُوبَات episodes الصَمِيَّة الخَثَرِيَّة، أَوْ بِكُلِّ مَنَهِمَا.

قَد يَكُون حَلّ الخثرة قِيَمًا أَيْضاً فِي الذَّبْحَة غَيْر المَسْتَقَرَّة المَسْتَدِيمَة وَلا سِيمَا عَندمَا يُثَبَّت تَصَوِير الشَّرَايِين arteriography وَجُود خثرة مَلْمُوسَة فِي الشَّرَايِين التَاجِيَّة.

الآثار الضائرة Adverse effects. إِنَّ النَزْفَ هُوَ المَضَاعِفَة الأَهْم، وَعَادَةً مَا يَحْدُث فِي الآفَة الوَعَائِيَّة، مِثْل مَقَرِ الحَقْن، إِذ إِنَّ المَعَالِجَة الحَالَّة لِلْفَرِين لَا تُمَيِّز بَين الصَمَّة غَيْر المَرْغُوبَة وَالسَّدَادَة الإِرْقَائِيَّة المَفِيدَة. وَإِذَا مَا اتَّبَعَتْ تَعْلِيمَات مَوَانِعِ الاسْتِخْدَام فَإِنَّ وَقُوعَ النَزْفِ الوَعِيمِ الَّذِي يَتَطَلَّب نَقْل الدَّم يَكُون أَقَل مِن 1%. وَقَد يَحْدُثُ الغَثْيَان وَالْقِيء.

الصَّمَّات الدَّقِيقَة المُتَعَدِّدَة multiple microemboli مِّن تَفْشَتِ الخثرة المَوْجُودَة سَابِقاً فِي أَي مَكَان مِّن الجِهَاز الوَعَائِي قَد تَمُدُّ الحَيَاة؛ غَالِباً مَا تُؤَخِّلُ حُدُوثَ الأَذِين الأَمِيرِ المُتَضَخِّم، أَوْ أَمِ الدَّم aneurysm البَطُونِيَّة أَوْ الأَمْهَرِيَّة aortic.

اضْطِرَابَات نَظْمِ القلب cardiac arrhythmias تَنُتِجُ مِّن إِعَادَة إِرْوَاءِ النَسِيجِ المُقَفَّر ischaemic. وَتَبَايُنُ هَذِهِ فِي غَظْطِهَا

¹⁴ Carins J A et al 1992 Chest 102 (Suppl): 482s-507s

¹⁵ The International Study Group 1990 Lancet 336: 71-75

¹⁶ ISIS-3 Collaborative Group 1992 Lancet 339: 753-770

¹⁷ Carins J A et al 1998 Chest 114: 634s-657s

¹⁸ ISIS-2 Collaborative Group 1988 Lancet 2: 349-360

بالوذمة الوعائية الوراثية hereditary ربما يمنع التفعيل/التنشيط الالامضبوط المُحرَّض باللازمين، لنظام المتممة complement المُعَيَّر لهذه الحالة. قد يكون حمض الترانيكساميك قَبْماً في نقص صفيحات الدم (المجهول السبب أو التالي للمعالجة الكيميائية السامة للخلية) لانقاص اختطار النزف بواسطة تثبيط عدم ثبات الانحلال الفبريني الطبيعي للسدادات الصفيحية platelet plugs الصغيرة؛ ولذا تُقَلَّ الحاجة إلى نقل الصفيحات. ويمكن استخدامه أيضاً من أجل فرط جرعة العوامل الحائلة للعشرة.

تُعَد الآثار الضائرة نادرة ولكنها تتضمن العثيان، والإسهال وأحياناً كثرة نقص ضغط الدم الانتصابي. وهو مضاد استطباب عند المصابين ببيلة الدم haematuria حيث يمنع حَلَّ الجلطة clot في السيل البولي ممّا يسبب "مغص الجلطة clot colic".

الأبروتينين aprotinin هو مثبِّط موجود طبيعياً لللازمين وللإنزيمات الأخرى الحائلة للبروتين proteolytic الذي يستعمل للحدّ من النزف عقب جراحة القلب المفتوح مع دوران الدم خارج الجسم، وللمعالجة النزف المهدّد للحياة بسبب الجراحة المصحوبة بفرط بلازمين الدم للأورام الخبيثة أو المعالجة الحائلة للخثرة أو عند طائفة شهود يهوه Jehovah's witnesses¹⁹.

ويجب إعطاؤه داخل الوريد أو موضعياً.

الصفيحات Platelets

تدعم الصفيحات الإرقاء بثلاث طرق: الأول بالاتصاق على الكولاجين المكشوف لتكوّن حائلاً مادياً في مقرّ الإصابة الوعائية؛ والثاني بتسريع تفعيل/تنشيط بروتينات التحشّر، وأخيراً بإطلاق محتويات حبيبات granule التخزين التي تُعزِّز تضيق الأوعية والتمام الجرح.

بعض الفيزيولوجيا SOME PHYSIOLOGY

لا تلتصق الصفيحات الجائلة "المرتاحة" resting على

¹⁹ طائفة دهيّة تعارض نقل الدم على أسس كتابية/توراتية scriptural.

popliteal (يُعَدّ استئصال الخثرة thrombectomy الأسلوب العلاجي الاعتيادي للانسداد الذي لم يتجاوز 24 ساعة والدانسي proximal أي القريب من هذا المقر). يَحُلّ الستربتوكيناز بالوريد حوالي 80% من الانسداد عندما يبدأ التسريب خلال 12 ساعة، وحوالي 60% إذا تأجّل حتى 3 أيام.

السكتة الإقفارية Ischaemic stroke. تُعَدّ البيّنة وامية عن المنفعة وقد أظهرت معظم التجارب زيادة في معدل الوفيات القصيرة الأمد عند المرضى المعالجين بحالٍ للخثرة. ويمكن مراعاة حلّ الخثرة أيضاً للختار العيني ocular (بوروكيناز) وللحويلات shunts الشريانية الوريدية الخثرية (الستربتوكيناز).

الأدوية الواقية من الانحلال الفبريني

DRUGS THAT PREVENT FIBRINOLYSIS

مضادات انحلال الفبرين antifibrinolytics تفيد في العديد من الاضطرابات النزفية.

حمض الترانيكساميك tranexamic acid يثبط بأسلوب تنافسي ارتباط مولد البلازمين و t-PA بالفبرين ويحصّر بطريقة فعالة تحوّل مولد البلازمين إلى بلازمين (الذي يسبب إذابة الفبرين)؛ وهكذا يتأخّر انحلال الفبرين. يُطْرَح هذا الدواء في البول بنون تبدّل بعد حقن بُلْعَة وريدية منه؛ عمره النصفى 1.5 ساعة. ويمكن إعطاؤه فموياً أيضاً أو موضعياً.

إن الاستطباب الرئيسي لحمض الترانيكساميك هو الوقاية من حالة النزف المفرط البلازمين في الدم hyperplasm- inaeemic الناتج عن تضرّر نسج معينة غنية بمنشّط/مفعل مولّد البلازمين، ومثال ذلك، بعد جراحة البروستاتة، واستئصال اللوزتين tonsillectomy، والاستئصال المخروطي لعنق الرحم uterine cervical conisation، وغرارة الطمث menor-rhagia، سواءً الأوّلي، أو المُحرَّض بأداة داخل الرحم مانعة للحمل. وقد يُقَصّ حمض الترانيكساميك أيضاً النزف عقب الرضخ trauma العيني وعند المصابين بالناعور haemophiacs وبعد قلع السن حيث يُسْتَخْدَم طبيعياً بالتوليف مع الديرموبريسين desmopressin. يُنْعَم الدواء بعض المصابين

تتكس الصفائح بوجود المحافظة على التهاوى المرتاح resting conformation للبروتين السكري GPIIb/IIIa وبوجود الكتيح للعوامل العديدة الخارجية والداخلية لإشارات signals التفعيل.

1. يؤدي أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي Cyclic AMP دوراً رئيسياً. فالتركيز المرتفعة داخل الـ AMP الحلقي تثبّط التصاق الصفيحة، وتكثسها وإطلاق المواد الفعالة (راجع ما سبق) أما التراكيز المنخفضة فلها تأثيرات معاكسة.

2. تخضع كمية أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي AMP ضمن الصفائح للسيطرة الإنزيمية، فهو يتكون بفعل مُحلِّقَة الأدينيلات adenylate cyclase ويتدرّك بواسطة الفسفودي إستراز phosphodiesterase.

3. يُنبّه تكوين محلقة الأدينيلات الصفيحية بدوره بالبروستاسيكلين (من البطانة، ويدعى أيضاً بالبروستاغلاندين PGI_2) ويتثبّط بالثرومبوكتسان A_2 (من ضمن الصفائح، ويدعى أيضاً TXA_2). ولذا يخفض فعل الثرومبوكتسان A_2 تركيز أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي AMP، ويُعزّز التصاق الصفيحة؛ يزيد البروستاسيكلين تركيز أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي cAMP فيمنع التصاق الصفيحة.

4. يُشتق البروستاسيكلين والثرومبوكتسان A_2 من حمض الأراشيدونيك وهو أحد مكونات جدران الخلية، لكل من الصفيحة والخلايا البطانية. يقوم السيكلوأكسيجيناز (COX، سنّاز البروستاغلاندين PGH)، وهو إنزيم موجود في الخلايا عد مقرب اثنين، بتحويل حمض الأراشيدونيك إلى بروكسيدات داخلية حلقة cyclic endoperoxides الذي يباع امسقلابه بواسطة سنّاز البروستاسيكلين إلى بروستاسيكلين في البطانة endothelium، وبوساطة سنّاز الثرومبوكتسان إلى ثرومبوكتسان A_2 في الصفائح وهكذا يتكوّن البروستاسيكلين على نحو رئيسي في البطانة في حين يتكوّن الثرومبوكتسان A_2 على نحو رئيسي في الصفائح.

5. تُعدّ هذه الفروق في البروستاغلاندينات المُخلّقة في البطانة والصفائح هامة. إذ لا تفعل البطانة الوعائية السليمة

البطانة endothelium السليمة أو على بعضها، ولكن عندما يتصدّع جدار الوعاء فإنها تتفاعل في هذا المَرّ بأربع خطوات هي: الارتكاز، الانتشار، الإفراز والتكس aggregation.

1. إن إنكشاف مكونات المطرس (matrix) تحت البطانية subendothelial ولاسيما الكولاجين يؤسس إرتكاز attachment الصفيحة الذي يَنحَـز بوساطة عامل فون فيليبراند von Willebrand.

2. يسمح تبدّل شكل الصفائح المرتكزة، وامتدادها أي انتشارها على طول الليفات fibrils بتماسّات مُحكّمة وعديدة مع المطرس matrix وإطلاق الثرومبوكتسان A_2 - TXA_2 وثنائي فسفات الأدينوزين (ADP) بالوقت نفسه ممّا يُعَادِد الكثرة بصفائح إضافية.

3. تُحفّز الناهضات agonists في البيئة المَكْرُوبَة أيضاً إفراز محتويات حبيبات التخزين داخل الخلية ممّا يُفَعِّل الصفائح الجائلة وتضيق الوعاء (بتضمن البروتينات، والإنزيمات، ومثبطات الإنزيمات، والبيتيدات الفعالة على الأوعية vasoactive وغيرها والعوامل التي تشارك في عملية التحتر) ونقل الفسفوليبيدات المشحونة سلباً إلى السطح الخارجي من الغشاء البلازمي مما يوفّر مقر ارتباط لبروتينات التحتر (الفعالية المعروفة "بالعامل الصفيحي 3").

4. تتأثر هذه الصفائح مع بعضها وتتكس بالارتباط مع الغليبرينوجين أو الفيرين على السطح عن طريق البروتين السكري $glycoprotein (GP) IIIb/IIIa$ (intergrin $\alpha_{IIb}\beta_3$) لتكوين سداة فعالة في سدّ الوعاء المصاب والذي يتحقق بوساطة الفيرين المتصل تصالياً cross.

ويُشاهد النظام الذي يُمكن الصفائح من التمييز بين البطانة السليمة والمتضرّرة على نحو مبسّط في (الشكل 3.28). ينبغي دراسة استمرارية هذا النظام مما يتصل بالمبيان diagram العام للإيكوسانويدات eicosanoids في الفصل 15.

الآليات الصفيحية Platelet mechanisms

إن آلية تحوّل الصفيحة المُرتاحة resting الجائلة بحريّة (الحاطة "بالغليبرينوجين والتي تشقّ" طريقها في الدوران) إلى صفيحة ملتصقة صارت هدفاً شائعاً لتطوير الدواء. ولا يحدث

الأدوية التي تثبط فعالية الصفائح (الأدوية المضادة لتكدُّس الصفائح)

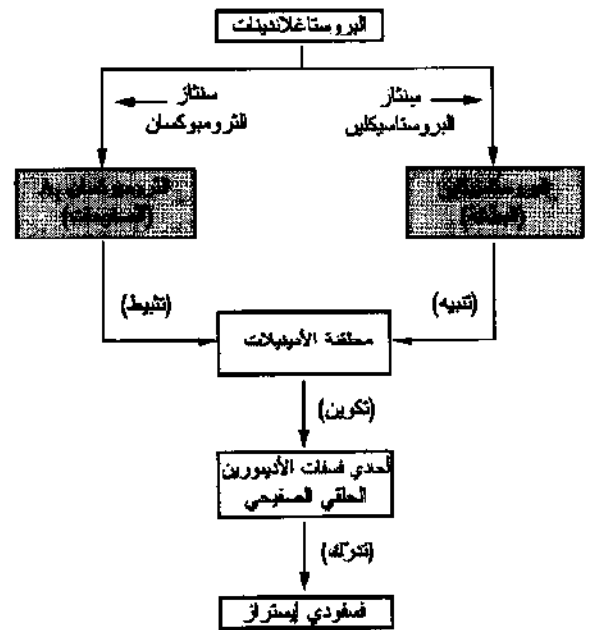
DRUGS THAT INHIBIT PLATELET ACTIVITY (ANTIPLATELET DRUGS)

(راجع أيضاً احتشاء عضل القلب، الفصل 23).

الأسبرين Aspirin (حمض أسيتيل الساليسيليك) يؤسِّتِل السيكلوأكسيجيناز COX ولذا يزيل فعاليتها، وهذا الإنزيم مسؤول عن الخطوة الأولى في تكوين البروستاغلاندينات، تحول حمض الأراشيدونيك إلى بروستاغلاندين H_2 . وباتباع المبيان diagram في الفصل 15 (الشكل 1.15) يُمكن للأسبرين أن يمنع تكوين كلٍّ من الثرومبوكسان A_2 (TXA₂) والبروستاسايكلين (PGI₂). وتُعَد أسيتلة الـ COX متعَدِّة العكس، ولَمَّا كانت الصفيحة غير قادرة على تخليق إنزيم جديد، لذا تُفقد فعالية COX على نحو متعلِّد العكس إلى مدى عمرها (8 - 10 أيام). ويتركز الاهتمام العلاجي بالتأثير المضاد للتخثر للأسبرين على فَصْل تأثيراته على تكوين الثرومبوكسان A_2 والبروستاسايكلين، وهذا ما يمكن إنجازه باستخدام جرعة منخفضة. وهكذا يكفي 75 - 100 ميلي غرام/يوم بالفم لإنهاء تخليق الثرومبوكسان دون إخلال هام بتكوين البروستاسايكلين، أي تستخدم مقادير أقل على نحو ملموس من الجرعة اللازمة للسيطرة على الألم والالتهاب وهي 2.4 غرام/يوم. وإن الجرعة المنخفضة من الأسبرين لا تخلو حتى الآن من الاحتطار: يمكن أن تُعزى 13% من نوبات نزوف القرحة الهضمية عند الأشخاص فوق 60 عاماً إلى الأسبرين الوقائي (المستعمل عند حوالي 8% من المجتمع)²⁰.

الديبيريدامول dipyridamole يثبط على نحو عكوس الفسفودي إستراز الصفيحة (راجع الشكل 3.28) ولذا يزداد تركيز أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي CAMP وينقص التفاعل الصفيحي (الختاري)، وتوحي البنية أيضاً أن تأثيره المضاد للتخثر قد يُشتق من إطلاق طلائع البروستاغلاندين بواسطة البطانة الوعائية. يرتبط الديبيريدامول dipyridamole بقوة بروتينات البلازما وعمره النصف 12 ساعة.

الصفائح بسبب التركيز المرتفع للبروستاسايكلين في البطانة. ويحتوي النسيج تحت البطانة subintimal قليلاً من البروستاسايكلين وتلتصق الصفائح فوراً بتأثير الثرومبوكسان A_2 وتتكثس عند أي تصدّع في البطانة intima. ولا تُؤدّ اللبنيات العصيدية atheromatous البروستاسايكلين ممّا يوضّح التصاق الصفيحة والختار في هذه المقرات.



الشكل 3.28: البروستاسايكلين، الثرومبوكسان وتشكُّل أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي الصفيحي

6. تُنتج الخلايا البطانية أيضاً أكسيد النيتريك الذي يزيد مستويات أحادي فسفات الغوانوزين الحلقي cyclicGMP في الصفائح ليثبط التفعيل ويوجد على سطوحها أسيتوز ثنائي فسفات الأدينوزين aceto-ADPase (CD 39) الذي يستقلب ثنائي فسفات الأدينوزين ADP قبل أن يسبب تفعيل الصفيحة.

تعمل مثبطات أو مفعّلات تكدُّس الصفائح على نحو مباشر أو غير مباشر بتبديل معادّل تكوين أو تدرّك أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي الصفيحي. وتُعيّن التراكيز الموضعية لهذه المواد فيما إذا كانت عملية التصاق الصفيحة، أي تكدسها، تحدث أم لا.

²⁰ Weil J et al 1995 Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. British Medical Journal 310: 827-830

السائد، جزيء مُقَيَّد بالتواء megakaryocytes والصفائح الذي يعرّض تكثُّس الصفائح بربط البروتينات المصروقة مثل الفيرينوجين وعامل فون فيليباند (vWF). وبغياب مركب الـ GPIIb/IIIa وراثياً (وهن الصفائح النسوب لغلانتسمان Glanzman's thrombasthenia) تكون الصفائح غير قادرة على التكتُّس بواسطة كلِّ النواهيض agonists الفيزيولوجية. لقد طُوِّرت مُناهضات (ضواد) الـ GPIIb-IIIa كمُعاملٍ مضادة للصفائح وتُعطى بالوريد، وتُثَبِّط المسلك العام النهائي من تكثُّس الصفائح، أي: إرتباط الفيرينوجين أو عامل فون فيليباند vWF بمركب GPIIb-IIIa. وهي مثبطات أكثر كمالاً من الأسبرين أو الكلوبيدوغريل اللذين يثبطان السيكلوكسجيناز أو مسلك ADP فقط وعلى الترتيب. ولضواد GPIIb-IIIa أيضاً تأثيرات مضادة للتخثر بتثبيط ارتباط طليعة الثرومبين prothrombin بالمركب المذكور وبثبيط تكوين الجسم الدقيق microparticle المحفِّز للتخثر (طليعة التخثر) المُشتق من الصفائح. يُثَبِّط تكثُّس الصفائح بأسلوب معتمد عل الجرعة.

الأبسيكسيماب abciximab هو الشدفة الرابطة للمستضد Fab على المضد الأحادي النسيلة الخيَمَري (ذو صيغيات مختلفة الأعراس) الفأري البشري human-murine chimeric mono-clonal antibody Fab fragment الذي يرتبط مع المعقد GPIIb-IIIa بألفة قوية ويعمدل انفكاك بطيء. سرعان ما يُصَفَّى من البلازما بعد إعطائه بالوريد (العمر النصفى 20 دقيقة). يُحدِث الأبسيكسيماب (0.25 ميلي غرام/كيلو غرام كبلةة bolus ومن ثم 0.125 مكرو غرام/كيلو غرام/الدقيقة تسرياً لمدة 12 ساعة) تثبيطاً عاجلاً وأكيداً لفعالية الصفائح ويدوم 12-36 ساعة بعد انتهاء التسريب. ويُقص هذا من احتطار الموت، واحتشاء عضل القلب MI أو من الحاجة إلى التطعيم وإجراء تحويلة شريانية تاجية مُلحَّة/عاجلة بعد رأب الوعاء angioplasty التاجي بطريق الجلد percutaneous ويُحافظ على المنفعة حتى 3 سنوات. تسبب الجرعة وتحافظ

التيكلوبيدين ticlopidine مشتق للثيينوبيريدن thienopyridine ويتبط تكثُّس الصفائح المعتمد على ADP. ويتحوَّل إلى شكله الفعال بالاستقلاب في الكبد ويبلغ العمر النصفى للدواء الأصلي 40 ساعة. التيكلوبيدين أكثر فعالية من الأسبرين في إنقاص السكتة stroke عند المصابين بالهجمات الإقفارية العابرة (TIA) transient ischameic attacks ولكن الأسبرين أكثر مأمونية وأقل تكلفة. وهو فعال أيضاً في إنقاص احتطار تاج تزامن حدوث السكتة stroke مع احتشاء عضل القلب (MI) أو الموت الوعائي عند المصابين بالسكتة الصمّة الحثارية، ينقص الموت الوعائي واحتشاء عضل القلب عند المصابين بالذبحة غير المستقرة، ويحتزل انسداد الطعوم والرفع في التحويلات التاجية coronary bypass grafts ويحسن مسافة المشي وينقص المضاعفات الوعائية عند المصابين بالمرض الوعائي المحيطي. ويمكن استخدامه للوقاية من السكتة عند المرضى الذين لا يتحملون الأسبرين. تُعد قلة العدلات في الدم neutropenia التأثير الضائر الأخطر (الاختطار 2.4%) وهو أكثر في الأسابيع 12 الأولى من المعالجة؛ ينبغي تعداد الكريات البيض كل أسبوعين في أثناء هذه الفترة. وقد يُحرَّض الإسهال والأعراض المعدية المعوية الأخرى عند ثلث المرضى.

الكلوبيدوغريل clopidogrel مشتق أيضاً من الثيينوبيريدن thienopyridine وهو أيضاً أكثر فعالية من الأسبرين في الوقاية من السكتة الإقفارية، واحتشاء عضل القلب MI أو الموت الوعائي عند المصابين بالاحتطار المرتفع ولكنه لا يتصاحب مع قلة العدلات. وهو باهظ الثمن أكثر من الأسبرين ويعتقد أنه أكثر مأمونية من التيكلوبيدين.

الإيبروبروستينول Epoprostenol (بروستاسيكلين) يمكن إعطائه لمنع نقصان الصفائح أثناء الديال dialysis الكلوي، مع الهيارين أو بدونه؛ ويُسرَّب وريدياً، ويعطى تحت الجلد (العمر النصفى 3 دقائق). وهو موسَّع وعائي قوي.

مُناهضات (ضواد) البروتين السكري Glycoprotein IIb - IIIa antagonists (GP) يُعَدُّ مركب البروتين السكري الصفحي IIIa - IIb أي الإثينغرين²¹ integrin الصفحي

من تحت الوحدات ألفا والبيتا المصاحبة. الماء تصميماً الآن على ألفا

إثغرين integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$

²¹ إن الإثينغرينات integrins هي مستقبلات التصاق سطح الخية وتتكوّن

على إحصار أكثر من 80% من المستقبلات receptors، وتسبب نقصاً بالتكس نحوالي أكثر من 80%. يستعمل المرضى الأسبرين والهيبارين أيضاً وعندما تُغرز دعامة واقية/ طعم. يمكن استعمال الكلوبيدوغريل clopidogrel أو تيكلوديين ticlodipine. وإن الأيسيكسيمات فعلاً أيضاً في الذبحة غير المستقرة الخرونة/المعانة قُبيل المداخلة التاجية بطريق الجلد. وله دور قوي بالتوليف مع جرعة صغيرة من حَال الخثرة في احتشاء عضل القلب الحاد وكعامل مُقرّد في السكتة stroke.

الأدوية الأخرى Other drugs

الدازوكسين Dazoxiben المثبط للثرومبوكسان A_2 ولكن ليس لتخليق البروستاسيكلين، يجري الآن تقييمه في المرض القلبي الوعائي.

الدكستراتانات Dextrans ولاسيما ذات الوزن الجزيئي 70000 (الدكستران 70 dextran)، تُبدّل وظيفة الصفائح وتُطيل زمن النرف. تختلف الدكستراتانات عن الأدوية الأخرى المضادة للصفائح التي تستخدم للخثار الشرياني؛ يُنقص الدكستران 70 وقوع الانصمام الخثاري الوريدي بعد العمليات عندما يُعطى أثناء الجراحة أو بعدها مباشرة. ينبغي أن لا تتعدى الجرعة 10% من حجم الدم المُعَيّن. نادراً ما تستخدم الدكستراتانات.

استعمالات الأدوية المضادة للصفائح

USES OF ANTIPLATELET DRUGS

تحمي المعالجة بمضاد الصفائح المرضى ذوي الاختطار من السكتة stroke، واحتشاء عضل القلب أو الموت. إن تحليل ميتا لحوالي 145 تجربة سريرية للمعالجة المطوّلة بمضادات الصفائح مقابل الشاهد control و29 تجربة بين التدابير المضادة للصفائح، وجد أن فرصة احتشاء عضل القلب غير القاتل والسكتة غير القاتلة قد نقص بمقدار الثلث، إضافة إلى نقصان اختطار الموت من أي سبب وعائي بمقدار السُّنس²². وبعبارة أخرى، فإن الأسبرين يوقي أثناء الشهر الأول بعد احتشاء عضل القلب (فترة التعرّض) من الموت أو السكتة أو من الهجمة القلبية الإضافية عند حوالي 4 مرضى من كل 100 مريضٍ معالجين به. ويُعدّ الأسبرين أكثر عامل مستخدم كمضاد للصفائح. ولكن جرعته المثلى ليست محدّدة، ولكن

على إحصار أكثر من 80% من المستقبلات receptors، وتسبب نقصاً بالتكس نحوالي أكثر من 80%. يستعمل المرضى الأسبرين والهيبارين أيضاً وعندما تُغرز دعامة واقية/ طعم. يمكن استعمال الكلوبيدوغريل clopidogrel أو تيكلوديين ticlodipine. وإن الأيسيكسيمات فعلاً أيضاً في الذبحة غير المستقرة الخرونة/المعانة قُبيل المداخلة التاجية بطريق الجلد. وله دور قوي بالتوليف مع جرعة صغيرة من حَال الخثرة في احتشاء عضل القلب الحاد وكعامل مُقرّد في السكتة stroke.

الإبتيفيباتيد eptifibatide يُعدّ بتيّداً سباعياً حلقياً مستنداً إلى متوالية - غليسين أسبرتات Lys-Gly-Asp. أمّا التيروفيبان tirofiban ولاميفيبان lamifiban فهما مُحاكيان لابتيديان. وتُعدّ هذه الثلاثة مثبطات تنافسية لمركب GPIIb/IIIa مع ألفة أخفض ومعدلات انفكك أعلى من الأيسيكسيماب، والعمر النصف قصير (2 - 2.5 ساعة). يعود تكس الصفائح إلى الطبيعي بعد 30 دقيقة إلى 4 ساعات من إيقاف الدواء. يُعدّ الإبتيفيباتيد والتيروفيبان فعّالان في المتلازمات التاجية الحادة. ويخضع اللاميفيبان إلى تطوير سريري.

الأثار الضائرة Adverse effects يحدث النرف ولكنه ليس بالمشكلة الكبيرة مع الجرعات الصغيرة من الهيبارين؛ يبقى الاختطار الخاصّ عند المرضى المعالجين بعد فشل معالجة انحلال الفيرين fibrinolytic therapy في احتشاء عضل القلب. يُعدّ نقل الصفائح بعد إيقاف الأيسيكسيماب ضرورياً من أجل النرف المُعْتَد أو المهتدّد للحياة. حيث يعاود الضد antibody تورّعه إلى الصفائح المنقولة، فينقص المستوى المتوسط لإحصار المستقبلات وتحسّن وظيفة الصفائح. قد يحدث نقص صفائح الدم من ساعة واحدة إلى عدة أيام بعد استهلال المعالجة عند حوالي 1% من المرضى. وهذا ما يجعل عدّ الصفائح أمراً ضرورياً كل 2 - 4 ساعات ومن ثمّ يومياً؛ يجب إيقاف المعالجة مع وخامة الحالة ونقل الصفائح عند الضرورة. لقد بُلغ عن نقص صفائح الدم الكاذب pseudothrombocytopenia المُحرّض بالإيديتات EDTA

(راجع أدناه).

الملخص

- احتشاء عضل القلب. ينبغي إعطاء الأسبرين على نحو لا نهائي للمرضى الناجين من احتشاء عضل القلب. ولا يوجد حتى الآن حالة لاستعمال الأسبرين للوقاية من احتشاء عضل القلب عند الذين ليست لديهم عوامل اختطار ملة للمرض.
- للهجمات الإقفارية العابرة (TIAs) أو السكتة الإقفارية الصغرى. يوجد اختطار وخيم للترقي إلى سكتة كاملة وينبغي للمرضى تناول الأسبرين إلى ما لا نهاية. ولا بد قبل بدء المعالجة من استبعاد النزف داخل الدماغ (بالتصوير المقطعي المحوسب computed tomography) والحالات الأخرى المحاكاة للهجمات الإقفارية العابرة TIAs، ومثال ذلك، اضطراب نظم القلب، والشقيقة migraine، والصرع البؤري ونقص سكر الدم.
- للذبحة غير المستقرة/الثابتة. يُعد احتمال احتشاء عضل القلب مرتفعاً، وينبغي استعمال الأسبرين مع الأدوية الأخرى، أي مثاهض (ضاد) للمستقبلات الأدرينية - البيتا β ، ومحصر قناة الكالسيوم وربما الهيبارين بالوريد عندما يكون القرار مناسباً.
- للطعوم/الزرع الشريانية، المرض الوعائي المحيطي. ينبغي إعطاء الأسبرين (ربما مولفاً مع ديبيريديمول للطعوم grafts) لمنع الإلتسداد. ويمكن استخدام هذه الأدوية أيضاً للحماية من الإلتسداد الختاري عقب رأب الوعاء التاجي عبر اللعنة من خلال الجلد.
- مثبطات تكثس الصفائح المعتمد على ADP، ومثال ذلك، التيكلويدين، الكلوبيدوغريل، ومثاهضات (ضواد) الدورتين السكري GPIIb-IIIa، ومثال ذلك، أبيسيسماب، قد يتوقع منها أن تكون جزءاً من التدابير العلاجية للمرضى القلبي الوعائي، حيث تتراكم البنية على ذلك.

المواسل المصلبة *Sclerosing agents*. يمكن استعمال المواد الكيميائية لإحداث الإلتهاب والختار في الأوردة بحيث تُحرّض على الإلتسداد الدائم، ومثال ذلك، ستن أوليات الايفانولامين، وسلفات تتراديسيل الصوديوم sodium tetradecyl sulphate (تعطى وريدياً لأوردة الدوالي varicose) وحقن الفيول الزيتي (يعطى تحت المخاطية للبواسير haemorrhoids). وقد تحدث تفاعلات موضعية، ونخر نسيجي وانصمام embolus.

تعد الجرعة التي لا تتعدى 325 ميلي غرام مقبولة، وقد تكون الجرعة 75 - 100 ميلي غرام/يوم فعالة بمقدار الأول ومفضلة في وجود عدم تحمل معدي. كثيراً ما يُنقص الأسبرين مفرداً (على نحو رئيسي) أو الأسبرين مع الديبيريدامول dipyridamole اختطار الإلتسداد occlusion عندما تكون الطعوم grafts أو السالكية الشريانية مُشخصه/مدرسة منهجياً²³.

قد يتطلب العديد من المرضى المتأولين للأسبرين من أجل المرض الوعائي أيضاً أحد مضادات الإلتهاب غير الستيرويدية NSAIDs لمرض المفصل مثلاً، ويمكن المجادلة بأن مضادات الإلتهاب غير الستيرويدية NSAIDs تجعل الأسبرين غير ضروري حيث يعمل كل منهما بتثبيط سنتاز البروستاغلاندين H/G. ولما كان التثبيط بالأسبرين ومضادات الإلتهاب غير الستيرويدية NSAIDs فلا يبدو أن الاستعمال المستمر للأسبرين في مثل هذه الحالات حصيفاً، ولا سيما عندما يكون استعمال مضاد الإلتهاب غير الستيرويدي NSAID متقطعاً.

المركبات Haemostatics

الإتامسيلات *etamsylate (Dicynene)* يُعطى مجموعياً لإنقاص النزف الشعري capillary، ومثال ذلك في غزارة الطمث.

الأدرينالين *Adrenaline* (إبينفرين) مفيد للرعاف epistaxis، وإيقاف النزف بتقيض الأوعية موضعياً عندما يُطبق بخشو فتحة الأنف بأشرطة الشاش المنقوعة بمحلول الأدرينالين.

عراء المبرين *fibrin glue* يتكون من الفيرينوجين والثرومين ضمن حقنتين، تكون ذروتيهما بوابه مشتركة. وهكذا يؤتى بالمكونين محجوم متعادلة إلى مكان النزف حيث يتحول الفيرينوجين إلى فيرين بمعدل مُعَيّن بتركيز الثرومين. يمكن استخدام المبرين لصيانة الإرقاء الجراحي، ومثال ذلك، على السطح الواسع غير المُتَدَمِل أي غير المُلتئم، ولنع النز oozing الخارجي للدم عند المصابين بالناعور

الناعور Haemophilia

يعدّ تدبير الناعور A والناعور B (عَوَز وراثي للعامل VIII أو IX) شأنًا لدوي الحيرة الخاصة، ولكن النقاط التالية ذات أهمية عامة.

- كثيراً ما يمكن إيقاف النزف بالضغط؛ ينبغي إتّسار strapped الحواف السطحية للحروح لا أن تُخاط.
- يمكن إيقاف النزف الصغير بمستويات عامل البلازما 30% - 25 - ولكن يتطلب النزف الوخيم مستوى أقلّه 50% وتتطلب الإجراءات الجراحية أو النزوف المهدّده للحياة 75 - 100%.

- ينبغي استخدام ركازة الغلوبولين المضاد للناعور (العامل VIII) (العمر الصفي 8 - 12 ساعة) في الناعور A للنزف الذي يكون أكثر من صغير. وإن إعطاء وحدة من العامل VIII لكل كيلو غرام من وزن الجسم يرفع مستوى البلازما 2% ولا بدّ من تكرار التحريج 2 - 3 مرات يومياً للمحافظة على المستويات الضرورية.

- يتوافر العامل VIII كمنتج مَأشوب recombinant فائق النقاوة، ومنتج مُشتقّ من البلازما فائق النقاوة، ومنتج مُشتقّ من البلازما مرتفع النقاوة ومنتج مُشتقّ من البلازما متوسط النقاوة.

- ينبغي استخدام العامل IX (العمر النصف 18 - 24 ساعة) للنزف الذي يكون أكثر من صغير للناعور B (داء كريسماس Christmas disease). ويرفع إعطاء وحدة من العامل IX لكل كيلو غرام من وزن الجسم مستوى البلازما 1% وتتطلب جرعات محافظة كل 18 - 24 ساعة.

- يتوافر العامل IX كمنتج مَأشوب فائق النقاوة ultrapure، ومنتج مُشتقّ من البلازما مرتفع النقاوة high purity، ومنتج مُشتقّ من البلازما منخفض النقاوة low purity.

- تحدّد مدة المعالجة بسرعة شفاء المفصل joint المصاب أو براء الورم الدموي haematoma. وتُطلب المعالجة بالاستعاضة بعد الجراحة بحوالي 10 - 14 يوم على أقل تقدير لتأكيد الالتئام الكافي للرح وتكوّن الندبة.

- يوصى برُكازات concentrates العامل VIII أو IX للمأشوبة

لجميع المرضى غير المعالجين سابقاً، ولمن عولجوا سابقاً ولكن لا زال لديهم التهاب في الكبد وهم سلبوا المصل من الفيروس C أو فيروس الإيدز HIV، وللمرض الخفيف الوخامة إلى المتوسط الوخامة عندما لا يكفي الديسموبريسين desmopressin.

- إن الوقاية الأولية بالعامل VIII ثلاث مرات أسبوعياً أو برُكازة العامل IX مرتان أسبوعياً وجرعات محافظة على مستوى العامل فوق 1 - 2% بدءاً بالتدرّج (من خلال فنية وريدية مكونة)، تؤدي إلى تناقص هام في النزوف العفوية والاعتلال المفصلي arthropathy.

- يساعد حمض الترانيكساميك tranexamic acid في تثبيت الخثرات في كلا الدائنين.

- تعدّ منتجات المركب IX المعيارية خطأً أولياً لمعالجة المرضى المرتفعي العيار لمنبّطات العامل VIII، ولكن قد تكون ركازات مركب العامل IX المفعّلة ضرورية للنزف المستمر الكثير التكرار أو النزف الوخيم وقد يكون العامل VIII الخنزيري أو العامل البشري VIIa المأشوب ضرورياً للنزوف الرئيسية أو الجراحة الانتقائية.

إن استنساخ cloning سررثة العامل VIII وتطوير نظم إيتاء ناقل الفيروس القهقري retroviral-vector delivery system قد زادت من إمكانية تصحيح العيب في الناعور A عبر المعالجة المورثية/الجينية gene therapy. وهذا بحسب اتجاه معين هو حقيقة مسبقّة؛ فقد وجد أن المصابين بالناعور A الذين خضعوا لزراع الكبد بسبب الداء الكبدي المتقدّم يُنتجون تراكيز إرفائية من العامل VIII.

داء فون فيليباند (الأهبة النزفية الخلقية)

Von Willebrand's disease

يحتاج المصابون بالنمط 2B أو النمط الوخيم 3 من داء فيليباند، المصابون بالنزف الوخيم أو المرضى المتطلّبين للجراحة الكبرى، إلى المعالجة بالاستعاضة replacement برُكازة العامل VIII المشتقة من البلازما المتوسطة النقاوة والتي يعرف بأنها تحتوي قسيمات عديدة multimers (بُلُمَرات)

الهوموسيتين البلازمي عند المصابين ببيلة للهوموسيتين الكلاسيكية للمعالجة بحمض الفوليك، والفيتامين B₁₂ والفيتامين B₆ (بيريدوكسين). تتقدم التجارب السريرية الآن لإنجاز إمكانية المعالجة المتعددة الفيتامين وتعد خياراً علاجياً للمصابين بفرط هوموسيتين الدم الخفيف إلى المتوسط، وداء الوعاء الختاري thrombotic vascular disease.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READI

- Atrah H I 1994 Fibrin glue. British Medical Journal 308: 933-934
- Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002 Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. British Medical Journal 324: 71-86
- Dahlbäck B 2000 Blood coagulation Lancet 355: 1627-1632
- Goldhaber S Z 1998 Pulmonary embolism. New England Journal of Medicine 339: 93-104
- George J N 2000 Platelets. Lancet 353: 1531-1539
- Greaves M 1999 Antiphospholipid antibodies and thrombosis. Lancet 353: 1348-1353
- Greer I A 1999 Thrombosis in pregnancy; maternal and fetal issues. Lancet 353: 1258-1265
- Hankey G J, Eikelboom J W 1999 Homocysteine and vascular disease. Lancet 354: 407-413
- Hardman S M C, Cowie M R 1999 Anticoagulation in heart disease. British Medical Journal 318: 238-244
- Lensing A W A et al 1999 Deep-vein thrombosis. Lancet 353: 479-485
- Levi M, ten Cate H 1999 Disseminated intravascular coagulation. New England Journal of Medicine 341: 586-592
- Mannucci P M 1998 Hemostatic drugs. New England Journal of Medicine 339: 245-253
- Mannucci P M, Tuddenham E G D 2001 The haemophilias—from royal genes to gene therapy. New England Journal of Medicine 344: 1773-1779
- Scurr J H et al 2001 Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. Lancet 357: 1485-1489
- Seligsohn U, Lubetski A 2001 Genetic susceptibility to venous thrombosis. New England Journal of Medicine 344: 1222-1231
- Shearer M J 1995 Vitamin K. Lancet 345: 229-234
- Topol E J, Byzova T V, Plow E F 1999 Platelet GP11b-

عامل فون فيليرايد (vWF) المرتفع الوزن الجزيئي²⁴. وتتطلب البلمرات الأضخم للوظيفة البيولوجية الطبيعية. وتغيب جميع البلمرات الضخمة عن البلازما في داء فون فيليرايد من النمط 3. ولذا تُفضل الرسابة الرديّة cryoprecipitate الغنية بمركب vWF ولكنها لا تخضع لأي عملية لإزالة الفعالية الفيروسيّة.

يزيد الديزموبريسين Desmopressin (DDAVP) (راجع

الفصل 37) بجرعة 0.3 - 0.4 ميكروغرام/كيلو غرام من وزن الجسم وريدياً (ويحتاج أيضاً على شكل مُركّز يعطى داخل الأنف) من مستويات العامل VIII وعامل فون فيليرايد بمقدار 3 - 5 مرات عن الخط القاعدي، في الناعور A الخفيف إلى المعتدل؛ باستخدامه لا يصبح نقل الدم ضرورياً بعد العمليات الصغرى كقطع السن. وهو فعال أيضاً في داء فون فيليرايد من النمط I الخفيف إلى المعتدل حيث يوفر الديزموبريسين DDAVP معالجة من دون نقل الدم. ويحدث تسرع المقاومة tachyphylaxis مع تكرار الجرعات ولكن ثمناً المخازن بعد مدة تتراوح بين 2 - 4 أيام. لا يستحيب المصابون بالعوز الوحيم لكل من العاملين والمصابون بأي شكل من الناعور B للديزموبريسين DDAVP. تتضمن التأثيرات الضائرة البهيج flushing، والصداع، وتسرع القلب، وفرط ضغط الدم الخفيف، ونقص صوديوم الدم hyponatremia.

الهوموسيتين والمرض الوعائي

Homocysteine and vascular disease

تصاحبت التراكمات البلازمية المرتفعة للهوموسيتين مع اختطار زائد للحوادث الوعائية الختارية. ويُعرف هذا الترابط الآن بكونه مسبباً قوياً وذو علاقة مباشرة. وقد ترافق فرط هوموسيتين الدم الوحيم مع العوز الموروث للإنزيمات المُستقلّة للهوموسيتين، ومثال ذلك، ببيلة الهوموسيتين المعهودة (الكلاسيكية)، ولكن ثمة أسباب أخرى للدرجات الأخفّ تتضمن عوز الفيتامين B₁₂ التعديوي. إن المقدار الطبيعي للهوموسيتين البلازمي حوالي 5 - 15 ميكرومول/لتر وتتصاحب القيم الأعلى مع اختطار الخثار. يستحيب ارتفاع

²⁴ يُند عامل فون فيليرايد جزيئاً بروتينياً سكرياً ذي 2050 مُلكة مجسّعة في قسمات متعددة multimers (بلمرات polymers)

Journal of Medicine 344: 1527–1535
Weitz J I 1997 Low-molecular-weight heparins. New
England Journal of Medicine 337: 688–698

111a blockers. Lancet 353: 227–231
Vandenbroucke J P et al 2001 Oral contraceptives and
the risk of venous thrombosis. New England

الاضطرابات الخلوية وحالات فقر الدم

Cellular disorders and anaemias

للاستقلاب التأكسدي في جميع الخلايا.

بعض الحقائق والأفكار

- إجمالي حديد الجسم 3 - 5 غرام (40 - 50 ميلي غرام/كيلو غرام) (وهو عند الذكر أعلى من الأنثى).
- يحتوي الهيموغلوبين حوالي ثلثي حديد الجسم الإجمالي.
- تتضمن المخازن حوالي الثلث (الفيريتين ferritin، محدد الحديد - البروتين النواب في الماء، والهيموسيديرين haemosiderine، وكُداسة غير نوبة) في الكبد، والنقي marrow، والطحال والعضل.
- يوجد 5 - 10% من الحديد في نسيج للبدن في الميوجلوبين myoglobin، ودوح من إنزيمات الهيم (ومثال ذلك، إنزيمات السيتوكروم) وغير إنزيمات الهيم (ومثال ذلك، إنزيمات الفلافوبروتين الفلزي metalloflavoproteins).
- يحتوي وسطي النظام الغذائي الغربي western حوالي 15 - 10 ميلي غرام حديد/يوم.
- يمتص الإنسان الطبيعي 5 - 10% من حديد الغذاء، أي 1.0 - 0.5 ميلي غرام/يوم، ويكفي هذا للذكر البالغ أو الأنثى بعد الإياس postmenopausal ولكن تتطلب النساء الحائضات menstruation أو الحوامل 1 - 3 ميلي غرام/يوم.
- يمتص المصاب بعوز الحديد لو المرأة الحامل حوالي 30% من حديد الغذاء.
- يفقد الحديد من الجسم على نحو رئيسي في الجلد المتوسف وخلايا المعى ويقل الفقدان اليومي عند الرجل عن 1 ميلي غرام/يوم؛ وعند النساء ذوات الحيض الطبيعي 1.5 ميلي غرام/يوم وللوسطي عند الحامل 2 ميلي غرام/يوم.
- الفقدان الحيضي حوالي 30 ميلي غرام/دورة (مدة الحيض)؛ لهذا قد تُعَدَّ النساء الحائضات في توازن سلبي الحديد.

الملخص

- لابد من الاستعمال الرشيد للأدوية المعقوية للدم haematinic لتصبح فقر الدم بأشكاله المتنوعة. إن انبثاق حوامل النمر المكونة للدم كدوية تنبّه سلسلة للكريات للحمز أو خطوط الخلايا النقيّة myeloid قد فتح الطريق إلى التدبير للعلاج الناجح لأشكال أخرى من المرض الدموي.
- للحديد Iron: للمعالجة، فرط الجرعة الحاد.
- الفيتامين B₁₂ (الكوبالامينات).
- حمض الفوليك.
- عوامل النمو المكونة للدم Haemopoietic growth factors.
- فقر دم الخلايا المنجلية Sick cell anaemia.
- كثرة الحُمز الحقيقية Polycythaemia rubra vera.
- فقر الدم اللاتنسجي Aplastic anaemia.

الايضااضات leukaemias والأورام اللمفية lymphomas:

راجع الفصل 30.

الحديد Iron

استعمل الحديد وهو المعدن الذي كان رمزاً للقوة في الطم السحرية، يعطائه للأشخاص الذين يعانون من الضعف، ولاشك بانتفاع العديد منهم، بعضهم على نحو سيكولوجي (المتفاعل مع الغفل) والآخرون لأن ضعفهم كان ناجماً عن فقر الدم بعوز الحديد. ولم يبدأ الاستعمال الرشيد للحديد إلى حين إدراك وجود الحديد في "المادة الملونة" في الدم وطبيعة عيب المادة الملونة في فقر الدم. ويُعَدَّ الحديد ضرورياً حقاً لا لنقل الأكسجين بواسطة الكريات الحمر فحسب، بل كمُحفِّز

يكون الحديد المطلوب من الجسم بجمعية مُقلَّلة Labile pool ضمن الخلية؛ فإذا كانت هذه الجمعية زائدة فهذا يبه إنتاج أكثر من صميم الفريتين apoferritin في الخلايا المخاطية للارتباط وفقدان أكثر للحديد على شكل فريتين ferritin مع انفصال الخلية. إن تجميع الحديد المُقلَّل على شكل Fe^{+++} يدخل البلازما مرتبطاً مع العلوبولين المُقال، أي الترانسفيرين transferrin، الذي يأتي به إلى مقرات الحاجة الفيزيولوجية، أي إلى طلائع الكريات الحمر على نحو رئيسي حيث يستخدم لتكوين الهيم haem. إن الطريق الرئيسي لتبادل الحديد داخلياً هو الجريان الثاني الاتجاه من ترانسفيرين البلازما إلى جملة الحُمُر erythron، (المعروفة على أنها جميع عناصر الخلية الحمراء في أي مرحلة من النضج)، إلى البلعمية macrophage ورجوعاً إلى ترانسفيرين البلازما. وإن أكثر من 80% من الحديد المار من خلال حيز الترانسفيرين كل يوم يجري إلى جملة الحُمُر erythron ومنها تكتسب الخلايا الحمراء غير الناضجة immature الحديد من الترانسفيرين عبر مستقبلات نوعية للترانسفيرين المتوصَّع على غشاء الخلية. وأما ضمن الخلايا، فإن البروتينات المنظمة للحديد iron regulatory 1 - IRP و 2 - IRP تُضبط توافر الحديد بالتحكم الذي يترجم بتخليق مستقبلات الترانسفيرين (القَبْط زائد) والفريتين ferritin (التخزين زائد).

تمة مقدار صغير من الفريتين في الدم في توازن مع مخزونات الحديد. يُخزَّن الحديد على شكل فريتين (الذي يحتجر الحديد على شكل غير سام ولكنه سريع التحرك) وكناسته aggregate، والهيموسيديرين haemosiderin في خلايا الكبد ونقي العظم والطحال. ويتاح قياس حالة مخازن الحديد بواسطة مقدار الفريتين ferritin في المصل (20 - 300 ميلي مول/لتر طبيعياً)، وبواسطة شكل علاقة تركيز حديد المصل (30 - 10 ميلي مول/لتر طبيعياً؛ تنقص في عوز الحديد) مع قدرة ارتباط الترانسفيرين (45 - 70 ميلي مول/لتر؛ تزداد في عوز الحديد). يتفاعل الفريتين في الطور الحاد، وقد لا يكون قياساً صحيحاً لمخزونات الحديد في الحالات النهائية مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي. ولكن التغيرات المتطورة

غالباً ما يجري امتصاص الحديد في الاثنا عشري حيث تُحسَّن البيئة الحمضية من ذوبانه، ولكن يمتص أيضاً من حلال المعى، مما يسمح باستخدام مستحضرات الإطلاق المديد. ويوجد معظم حديد الغذاء على شكل هيدروكسيد الفيريك ferric، ومعقدات البروتين الحديد أو معقدات البروتين - الهيم. تمتص أيونات الفيروز Fe^{++} بدرجة أسرع من الفيريك Fe^{+++} . وهكذا فإن ازدياد (ابتلاع) ingestion عامل مُرجع في الوقت نفسه، مثل حمض الأسكوربيك، يزيد مقدار شكل الفيروز؛ ويزيد حمض الأسكوربيك بجرعة 50 ميلي غرام امتصاص الحديد من الوجبة بحوالي 2 - 3 مرات. ويُنقص الغذاء امتصاص الحديد بسبب التثبيط بواسطة الفيتاتات phytates، والتانينات tannates والفسفاتات.

توازن الحديد Iron balance يتغير بالفرق بين امتصاصه وفقدانه. ويفتقد البشر لألية إطراح الحديد الزائد ويُنجز التضييق الفيزيولوجي لتوازن الحديد بواسطة تنظيم الامتصاص. وثمة علاقة متبادلة بين المخازن stores والامتصاص بحيث يزداد الامتصاص مع انحطاط المخزون والعكس صحيح.

تنظم الخلايا المخاطية للأعضاء الدقيقة الدانية امتصاص الحديد. يُقلَّل الحديد الغذائي والمُعطى، إنتقالاً فعالاً إلى الخلية المخاطية المعوية، وربما مُكتسفاً في البروتين DMTI ولم تُنجر التفاصيل الدقيقة بعد. ويبدو أن بروتينين آخرين هما هيفاستين hefastin وفيروبروتين 1 ferroportin مُكتشفان في النقل داخل الخلوي والإطلاق إلى البلازما على الترتيب. وقد يكتنف تنظيم الامتصاص واحداً أو أكثر مما يلي: (1) تضيق القَبْط uptake المخاطي؛ (2) إحتباس الحديد على شكل مخزون في الخلية المخاطية mucosal و(3) النقل من الخلية المخاطية إلى البلازما. وتنبه زيادة الفعالية المكونة للحُمُر erythropoietic أيضاً زيادة الامتصاص. قد يرتبط الحديد الزائد عن حاجة الجسم ببروتين (صميم الفريتين apo ferritin) على شكل فريتين ferritin ويُفقد في لعة جوف المعى عند انفصال الخلية المخاطية (2 - 3 أيام). يُزال الحديد بمعدل ثابت تقريباً في البراز عند الأشخاص الأصحاء.

حديثاً في قياس مستوى البلازما لمستقبلية الترانسفيرين الذوابة (التي تزداد في عوز الحديد ولكن ليس بالمدى أو الالتهاب) يمكن أن تساعد في تفريق فقر الدم بعوز الحديد عن فقر الدم بسبب المرض الرمن.

الزيادة الكبيرة والمطولة Prolonged heavy excess في

تناول الحديد تترك الآلية الموصوفة، وتسبب الداء الهيموسيديريئي haemosiderosis، إذ لا توجد آلية فيزيولوجية لزيادة اطراح الحديد في الرزاز، أو الزائد بالامتصاص. يمتص المصابون بعوز الحديد مقداراً من الحديد المعطى يقارب 20 ضعفاً مما يمتصه ذور المخزونات الطبيعية. وقد تتداخل شذوذات الأمعاء الدقيقة مع امتصاص الحديد مثل حالة المرض البطني coeliac disease والمتلازمات الأخرى لسوء الامتصاص، أو ربما تتداخل مع تحويل الحديد إلى شكل ذواب ومُختَزَل، كما يحدث عقب نقصان إهراز الحمض بعد استئصال المعدة الجزئي.

يوضح تكوين أملاح الحديد الذوابة (كالفوسفات والفيتات phytate) في البيئة القلوية لمعظم الأمعاء الدقيقة لماذا لا يُمتص الكثير من الحديد المتناول بالفم، حتى في عوز الحديد الوخيم.

التأثرات Interaction. يُخلب chelated الحديد في المعى مع التراسيكلينات، والبنسيلامين، والميثيل دوبا، والبيغودبا، والكاربيدوبا carbidopa، والسيروفلوكساسين، والنورفلوكساسين، والأوفلوكساسين ofloxacin، ويكون معقدات ثابتة مع الثيروكسين، والكابتوبريل، وثنائيات الفسفونات biphosphonates. ويمكن أن تكون هذه التأثيرات هامة سريرياً. لذا ينبغي الفصل بين تناولها بثلاث ساعات.

يزيد حمض الأسكوربيك امتصاص الحديد. (انظر أعلاه) ولكن استعماله (200 ميلي غرام/يوم) غير هام سريرياً في المعالجة الروتينية؛ يربط الديفروكسامن الحديد فينقص إمتصاصه (راجع التسمم، لاحقاً)؛ ويُقص الشاي (التانينات tannins) والنخالة من امتصاص الحديد أيضاً.

المعالجة بالحديد IRON THERAPY

تُستطب المعالجة بالحديد فقط للوقاية أو للشفاء من عوز

الحديد وعلى نحو عام، فإن إتاحة 25 ميلي غرام من الحديد في اليوم لنقي العظم يسمح لفقر الدم بعوز الحديد بالاستجابة بارتفاع 1% من الهيموغلوبين (0.15 غرام هيموغلوبين 100/Hb) في اليوم؛ تحدث استجابة الخلية الشبكية reticulocyte بين 4 و12 يوماً. وتُعد زيادة الهيموغلوبين 2 غرام/ديسي لتر على الأقل بعد 3 أسابيع من المعالجة معياراً معقولاً للاستجابة الكافية. وإن المستحضرات الفموية هي معالجة الاختيار لجميع المرضى تقريباً بسبب فعاليتها، وأمانيتها، وقلة تكلفتها. وينبغي إذخار المستحضرات الحقنية لقليل من المرضى العاجزين عن امتصاص المستحضرات الفموية أو تحملها. ويكون نقل الخلية الحمراء ضرورياً فقط عند المصابين بفقر الدم الأعراضى symptomatic الوخيم أو حين يتعدى فقدان المزمن للدم المعدل المُمكن للإعاضة replacement الفموية أو الحقنية.

المعالجة بالحديد فموية Oral iron therapy. إن مرمى

المعالجة بالحديد هو إصلاح عيب الهيموغلوبين وإعاضة مخزون الحديد. وعندما تستخدم المعالجة الفموية يمكن افتراض أن حوالي 30% من الحديد سيمتص ومن المعقول إعطاء 180 ميلي غرام من عنصر الحديد يومياً لمدة 1 - 3 شهور بحسب درجة فقر الدم. إن مخازن الحديد أسهل إعاضة بالمعالجة بالفم مقارنة بالحقن، وينبغي الاستمرار بالمعالجة بالفم (بجرعة أخفض) لمدة 3 - 6 شهور بعد عودة تركيز الهيموغلوبين للطبيعي أو حتى يتعدى فريدين ferritin المصل 50 مكروغرام/لتر (أو طوال المدة التي يستمر فيها فقدان الدم).

موانع الاستعمال Contraindications. من غير المنطقي

إعطاء الحديد في فقر الدم الناجم عن العدوى المزمنة إذ يكون استعمال مخزونات الحديد مُختلاً؛ لكن قد يكون هؤلاء المرضى مصابين بعوز حديد حقيقي أيضاً. وقد يصعب التشخيص بدون الإظهار المباشر للمخزونات stores في رُشافة aspirate نقي العظم. لا يتوجب إعطاء الحديد في حالات فقر الدم الانحلالي ما لم نجد أيضاً بيلة الهيموغلوبين haemoglobinuria، حيث يبقى الحديد من الخلايا المنحلة في الجسم. أكثر من ذلك أن زيادة تكون الحُمَر المصحوبة مع

حالات انحلال الدم المزمنة تُنبئ زيادة امتصاص الحديد وأن الإضافة إلى حمولة الحديد قد تسبب الداء الهيموسيديريسي haemosiderosis.

نُمة حاجة للمعالجة بالحديد في الحالات التالية:

- عوز الحديد بسبب النظام الغذائي أو فقدان الدم المزمن.
- الحمل: إن زيادة الحديد المطلوبة للأم والجنين هي حوالي 1000 ميلي غرام إجمالاً، في النصف الآخر من الحمل على نحو رئيسي. ويأخذ الجنين الحديد من الأم ولو كانت مصابة بعوز الحديد. وقَلما يكفي الحديد في النظام الغذائي وينبغي إعطاء الحديد وحمض الفوليك (50 - 100 ميلي غرام من عنصر الحديد مع حمض الفوليك 200 - 500 مكروغرام/يوم) للنساء الحوامل من الشهر الرابع. وتختلف الآراء عما إذا كان ينبغي الإغطاء الوقائي لجميع النساء أو فقط لمن تُستَعَرَف حاجتهن. وثمة مستحضرات كثيرة. ينبغي تحذير الوالدين على نحو خاص بعدم ترك الأطفال يصلون إلى الأقراص tablets.

- شدوذات السبيل المعدي المعوي التي قد ينقص معها تناسب امتصاص حديد الغذاء، أي في متلازمات سوء الامتصاص malabsorption كمرض الطير coeliac disease.

- الرضع الخُدَّج premature babies، لأنهم يُولَدون مع مخزونات حديد منخفضة، وعند الرضع المعطومين أجلاً. إذ يوجد القليل من الحديد في اللبن البشري وأقل من ذلك في لبن البقرة.

- العلاج الباكر لفقر الدم الرييل pernicious الوحيم بالهيدروكسوكوبالامين، إذ تُستَنَفَد أحياناً مخازن الحديد بواسطة الجَيْشَان (الْتَمُور) surge في تكوين الخلايا الحمراء.

مستحضرات الحديد الفموية Oral iron preparation

يوجد تنوع من مستحضرات الحديد الرسمية والمسجلة الملكية proprietary. وتُعَدُّ سلفات الفيروز ferrous sulphate فعالة بقَدْر المستحضرات الأعلى ثَمناً لكل ميلي غرام يوحَّد بالفم من عنصر الحديد. ولا بد من تفادي فرط الجرعات البدئية من الحديد بصفة خاصة، إذ قد تسبب الأعراض الناجحة تخلي

المريض عن المعالجة. يمكن إعطاء جرعة صغيرة في البداية وزيادتها بعد أيام قلائل. ويكون الفرض إعطاء 100 - 200 ميلي غرام من عنصر الحديد كل يوم عند البالغ (3 ميلي غرام/كيلو غرام عند الأطفال). تقبل الانزعاجات المعدي المعوية إعطاء الحديد عندما تكون المعدة ممتلئة ولكن يقل الامتصاص أيضاً مقارنة مع الإغطاء بين الوجبات؛ مهما يكن يفضل الاستعمال مع الطعام على نحو شائع لتحسين الامتثال والمطابقة. وتتضمن للمستحضرات الشائعة الاستعمال والمعدة بجرعات مقسومة ما يلي:

أقراص سلفات الفيروز ferrous sulphate tabs
200 - 600 ميلي غرام/يوم (التي تتيح 67 - 195 ميلي غرام/يوم من عنصر الحديد).

أقراص غلوكونات الفيروز Ferrous Gluconate Tabs
300 - 1200 ميلي غرام يومياً (التي تتيح 35 - 140 ميلي غرام/يوم من عنصر الحديد).

أقراص فورمارات الفيروز ferrous fumarat Tabs
200 - 600 ميلي غرام يومياً (التي تتيح 130 - 195 ميلي غرام/يوم من عنصر الحديد).

وتُعَدُّ سوكنينات الفيروز ferrous succinate وسلفات عيلسين الفيروز ferrous glycine sulphate كبدايل.

اختيار مستحضر الحديد الفموي Choice of oral iron preparation. يستخدم الحديد الفموي للمعالجة وللوقاية (أثناء الحمل) من فقر الدم عند الأشخاص الذين يشعرون باعتلال الصحة قليلاً أو كثيراً. ولذا يُعَدُّ حدوث الانزعاج المعدي المعوي هاماً على نحو خاص إذ يسبب إحجام المريض عن تناول الحديد. وتُعَدُّ البيسة عن المستحضر الذي يوفّر امتصاصاً أفضل للحديد مع آثار جانبية أقل موضع جدال. وتُعَدُّ الانزعاج المعدي المعوي ضئيلاً ما لم تتعدَّ الجرعة اليومية 180 ميلي غرام من عنصر الحديد وعندما يُعطى الحديد مع الطعام.

المساق العلاجي المقترح A suggested course. ابدأ بإعطاء المريض سلفات الحديدوز (الفيروز) على معدة ممتلئة يومياً ثم مرتين ثم ثلاثة مرات في اليوم. فإذا حدث عدم تحمّل

فشل المعالجة بالحديد فموياً Failure of oral therapy
 غالباً ما يكون بسبب ضعف امتصاص المريض، أو السرف المستند، وكما في جميع العلاجات بسبب التشخيص الخاطئ.
الآثار الضائرة Adverse effects. يتحمل معظم المرضى المعالجة بالحديد فموياً ولكن يصاب حوالي 10 - 20% منهم بأعراض قد تُعزى للحديد، وعادة ما تكون إزعاجات معدية معوية. وتتضمن تأثيرات الحديد الفموي الغثيان، وألم البطن، والإمساك أو الإسهال. ويبدو أن التأثيرات المعدية المعوية متعلقة بالجرعة ويُفضل تديرها بازدياد القرص مع الطعام أو بعده أو بإنقاص مقدار محتوى الحديد في كل جرعة. وهذا يُطيل المدة اللازمة للمعالجة. ويمكن معالجة الإسهال أو الإمساك أعراضياً بلا تبديل في التدبير العلاجي.

المعالجة بالحديد حقناً Parenteral iron therapy

نحتاج لهذه المعالجة في الحالات التالية:

- عندما لا يمكن امتصاص الحديد من الأمعاء.
- عندما لا يمكن التعويل على المريض بتناول الدواء، أو عندما يمانس من أعراض معوية غير قابلة للعحمل.

سرعة استجابة تكوين الدم Speed of hemopoietic
 ليست أسرع مما هو مع الجرعات الكاملة من الحديد فموياً والمأخوذة على نحو موثوق والمنتصة طبيعياً، وبكلا الحالتين يُقدم الحديد لاستعمالة بوساطة النقي marrow الفعّال، ولكن المساق العلاجي للحديد المحقون يُحرّن ويستعمل على مدى شهور. أما أملاح الحديد الثنائية والمعلقة فموياً فهي غير ملائمة مثل مستحضرات الحقن إذ ألها تُعدّ مرسبات قوية للبروتين لنا تُستعمل معقدات الحديد اللامتناهية.

إعطاء الحديد بالعضل. إن حقنة سوربيتول الحديد Intramuscular iron. Iron sorbitol inj (50 ميلي غرام حديد/ملي لتر) هي معقد لحمض ستريك سوربيتول الحديد ذي الوزن الجزيئي > 5000 الذي يمتص إلى الدم بسرعة من مقر الحقن العضلي i.m. يرتبط سوربيتول الحديد مع غلوبولين البلازما، والترانسفيرين، ويُحزّن في النقي والكبد. ولا يوجد بصفة أساسية بالجهاز الشبكي البطاني

معوي، أوقف الحديد لمدة أسبوع وكرّر إعطاءه، وهكذا في كل خطوة. وعندما يحدث الانزعاج الممدي المعوي على الرغم من ذلك، حاول إعطاء غلوكونات الحديدوز ferrous gluconate، أو سكوكسينات أو فومارات الحديدوز ferrous. وعندما لا تُحدي المستحضرات البسيطة (السابقة) وهذا بعيد الاحتمال، يمكن تجريب المستحضرات المُعقّدة صيدلانياً ومستحضرات الإطلاق المديد sustained-release الباهظة الثمن. فهي تُطلق الحديد ببطء فقط بعد عبور البواب pylorus، من الراتينات resins والمواد الخالبة chelates (إيديتات edentate والحديد والصدويم) أو المطارس البلاستيكية (اللدينة) plastic matrices، ومثال ذلك، Feospan, Ferrograd slow - Fe، ويُطلق الحديد في الأمعاء الدقيقة السفلية أكثر من العلوية. وأما المرضى الذين لا يمكنهم تحمل الأشكال العيارية حتى يتناولوها مع الطعام فقد يكسبون كثيراً من الحديد مع القليل من الأعراض المزعجة باستخدامهم مستحضر الإطلاق المديد.

تتوافر مستحضرات سائلة للبالغين الذين يجدونها وللأطفال الصغار، ومثال ذلك، المحلول الفموي لسلفات الفيروز (الحديدوز)، للأطفال paediatric: تحتوي 5 ميلي لتر منه حوالي 12 ميلي غرام من عنصر الحديد: ولكنها تُلوّن الأسنان. ومركب/معقد الحديد العديد السكريد (Niferex): ويحتوي 5 ميلي لتر منه حوالي 100 ميلي غرام من عنصر الحديد. وتُمة مستحضرات أخرى كثيرة للحديد يمكن أن تعطي نتائج مُرضية.

تتميز أشكال الإطلاق المديد والأشكال الخالبة للحديد (انظر أعلاه) بكون التسمم أقل خطورةً عندما تُستهلك (أدوية الأم) من قبل الأطفال اليافعين young children، وهو خطر حقيقي.

تُسوّد المعالجة بالحديد الغراز ولكن لا تتداخل عموماً مع الاختبارات الحديثة للدم الخفي (التي يُحتاج غالباً في استقصاء فقر الدم)، ويرجح أن تعطي نتيجة إيجابية معلوطة مع بعض اختبارات الدم الخفي الأقدم، ومثال ذلك، اختبار الغواياك guaiac test.

reticulendothelial يُطرح الحديد الزائد غير المرتبط في البول (حوالي 30% من الجرعة) الذي قد يتحول إلى الأسود على نحو عابر في توقيت ذروة إطراح الحديد أو عند الوقوف لعدة ساعات فقط.

إعطاء الحديد بالوريد. تُعطى حقن دكستران الحديد Intravenous iron. Iron dextran inj (هيدروكسيد الحديدك ferric hydroxide المُعَقَّد مع الدكسترانات؛ 50 ميلي غرام/ملي لتر) وحقنة سُكروز الحديد iron sucrose inj. (هيدروكسيد الحديدك ferric المُعَقَّد مع السُكروز؛ 20 ميلي غرام/لتر) بالحقن الوريدي البطيء أو بالتسريب (ولا يوصى بها للأطفال).

لا يتوجب إعطاء العلاج بالحديد الفموي قبل 24 ساعة من بدء الحقنات العضلية وبعد خمسة أيام من آخر حقنة وريدية؛ لا يُعد عدم الاستمرار ضرورياً فحسب، بل قد يُعزَّز التفاعلات الضائرة بإشباع سعة الارتباط مع بروتين البلازما (الترانسفيرين transferrin) إذ يعطي الحديد المحقون تركيزاً للحديد غير المرتبط في البلازما أعلى من المأمون.

الجرعات Doses. يؤكد على المطلوب الإجمالي التقريبي من جداول تقدير الجرعات لدى المصنِّعين، والتي تربط وزن الجسم بعبء الهيموغلوبين. يُعطى سوريبتول الحديد على نحو طبيعي يومياً أو في أيام متناوبة عندما يكون التحمُّل منخفضاً. ويُعطى بالحقن العضلي العميق، وقد يكون مؤلماً. ويُلوَّن الجلد (لمدة نقارب الستين)، ويمكن تقليل ذلك إلى حده الأدنى بغرز الإبرة needle خلال الجلد ومن ثم تحريك الجلد والنسيج تحت الجلد جانبياً قبل دخول العضل بحيث يُزوَّى angulated مسار الإبرة عند سحبه (التقنية Z).

الآثار الجانبية Adverse effects. تتضمن التفاعلات العامة المصداغ، والدوخة، والغثيان، والقيء، والتوهان disorientation والإحساسات بالضغط في الصدر، وألم عضلات، ونقص ضغط الدم، والمذاق المعدني، والشرى وفرط التحسس. ونادراً ما يسبب الحديد بالوريد تفاعلات تأقية وينبغي إتاحة تسهيلات الإنعاش القلبي الرئوي.

عوز حمض الفوليك Folic acid deficiency قد يوضَّح

بالمعالجة الفعالة بالحديد. وعندما يوجد عوز الحديد وحمض الفوليك معاً، فإن نقص الأخير قد لا يتوضَّح بسبب اختلال تكون الدم haematopoiesis بسبب عدم كفاية الحديد. وعندما يجري التزوُّد بالحديد فإن زيادة تكوُّن الدم تُبين عوز حمض الفوليك. ويميل ذلك للحدوث أكثر أثناء الحمل بسبب متطلبات الجنين الكبيرة لجميع مقويات الدم haematinics، ولذا كثيراً ما يعطى حمض الفوليك لجميع الحوامل المصابات بعقر الدم (انظر أدناه)؛ ويحدث أيضاً في متلازمات نقص الامتصاص حيث قد يوجد سوء امتصاص لمُنتَجات المركبين معاً.

فرط الجرعة الحادة: التسسم

Acute overdose: poisoning

قد سبب الجرعات الكبيرة من أملاح الحديد بالفم التهيج المعدي المعوي الوخيم، وربما تسبب نغراً للغشاء المخاطي. ويُظهر تشريح الجثة autopsy ضرراً وخيماً في الدماغ والكبد. ويُعدَّ التسسم بالحديد خطراً ولاسيماً عند الأطفال. وإن أشكال الإطلاق المديد أكثر مأمونية في البيوت التي يسكنها آباء مهملون يعيشون مع أطفال صغار. وتُعدُّ سلفات الفيروز الأكثر سمية.

وللتسسم الحاد بالحديد الفموي المراحل النموذجية التالية:

1. بعد 0.5 - 1 ساعة من الابتلاع يحدث ألم في البطن، والقيء الرمادي الأسود، والإسهال، وكثرة الكريات البيض leucocytosis وفرط سكر الدم hyperglycaemia. وتوضَّح الحالات الوخيمة بالحمُاض acidosis والوهط القلبي الوعائي الذي قد يستمر إلى السبات (الغيبوبة) coma والموت.

2. يتبع ذلك فترة تحسُّن تدوم حوالي 6 - 12 ساعة، قد تمتد أو تندهر إلى المرحلة التالية.

3. الهرقان، ونقص سكر الدم hypoglycaemia، والنسرف، واعتلال الدماغ، وحمُاض الاستقلابي والاختلاجات المتسوعة بالوهط القلبي الوعائي، والسبات وكثيراً ما يحدث الموت بعد حوالي 48 - 60 ساعة من الابتلاع.

4. قد ينتج انسداد معدي معوي علوي بعد شهر أو شهرين لاحقاً بسبب التندُّب scarring والتضيُّق stricture.

تعدّ معالجة **Treatment** التسمم الحاد بالحديد إسعافية، ويجب بذل الجهود العاجلة لخلّب chelate الحديد في الدم والمعدة والأمعاء. يُساعد البيض النيء واللبن milk في ارتباط الحديد ريثما يُتاح العامل الخالب.

ينبغي إعطاء الديسفيريوكسامين *desferrioxzmine* 1 2 غرام بالعضل كخطوة أولى؛ الجرعة نفسها عند البالغين والأطفال. وبعد ذلك فقط ينبغي إنجاس شفط aspiration المعدة أو تحريض القيء emesis. عند استخدام الغسل lavage ينبغي أن يحوي الماء كمية من الديسفيريوكسامين 2 غرام/لتر. بعد إفراغ المعدة، ينبغي ترك 10 غرام من الديسفيريوكسامين في 50 - 100 مل ماء في المعدة لخلّب أي كمية متبقية من الحديد في جوف الأمعاء؛ حيث لا يُمتصّ.

ينبغي إعطاء الديسفيريوكسامين فيما بعد بالتسريب الوريدي بحيث لا يتعدى 15 ميلي غرام/كيلو غرام/ساعة (80 ميلي غرام/كيلو غرام/24 ساعة أعظمية) أو حقنات عضلية إضافية (2 غرام في 10 ميلي لتر من الماء المقطر) كل 12 ساعة. ويُعدّ التسمم وحيماً عندما يتعدى تركيز الحديد اللازمي السعة الإجمالية الرابطة للحديد (حدّها الأعلى 75 ميلي مول/لتر) أو عندما تصبح البلازما قرنفلة (حمراء وردة) pink بسبب التكوين الضخم للفيريوكسامين ferrioxamine (انظر أدناه). عندما يشتبه بالتسمم الوخيم يُستطبّ الإعطاء الوريدي للديسفيريوكسامين أكثر من العضلي بدون انتظار نتيجة تركيز البلازما.

الديسفيريوكسامين **Desferrioxamine** (ديفيروكسامين deferroxamine) (Desferal) (العمر النصف 6 ساعات) يُعدّ عاملاً خالّياً للحديد (راجع العوامل الخالبة chelating agents، الفصل 9). لقد اكتشفت المواد التي تحتوي الحديد (السيديرامينات sideramines) أثناء الاستقصاء المنهجي لمُستقلّبات الشعّاء actinomycete (جرثومة من الشعّات). وكان الفيريوكسامين أحد هذه المواد. ويمكن للحديد في هذه المادة أن يُزال كيميائياً، تاركاً الديسفيريوكسامين.

عندما يصبح الديسفيريوكسامين على تماس مع الفيريك ferric، يلتف هذا الجزيء ذي السلسلة المستقيمة حوله،

ويكون معقداً غير سام ذي ثبات كبير (فيريوكسامين ferrioxamine)، يُطرح في البول ويكسبه لوناً أحمر/برتقالياً، ويطرح في الصفراء bile. لا يُمتصّ من الأمعاء لذا يجب حقنه للتأثير المجموعي. وإن 5 غرام من الديسفيريوكسامين لخلّب الحديد المحتوي في حوالي 10 أقرص من سلفات أو غلوكونات الفيروز ferrous في التسمم الحاد، كمقابل للتحميل المفرط overload المزمن. وله ألفة مهمة للمعادن الأخرى بوجود زيادة من الحديد.

يُعدّ الديسفيريوكسامين فعالاً في معالجة التسمم الحاد بالحديد وفي المعالجة وربما في تشخيص الأمراض المترابطة مع التراكم المزمن للحديد. ويتاح مستحضر موضعي من أجل فرط الحديد في العين ocular siderosis.

الآثار الضائرة الخطيرة Serious adverse effects غير شائعة ولكنها تتضمن الأطفاح rashes والتفاعلات التأقية؛ يمكن أن يحدث الساد cataract في العين، وتتضرّر الشبكية وقد يحدث الصمم deafness مع الاستخدام المزمن. يحدث نقص ضغط الدم عند تسريب الديسفيريوكسامين بسرعة جداً ويوجد خطر من متلازمة الضائقة التنفسية عند البالغين (قد تكون قاتلة) بسبب التسريب infusion الذي يمدى 24 ساعة.

التحميل المفرط المزمن للحديد Chronic iron overload

ينفرد البشر بعجزهم عن إخراج الحديد الزائد، فعند وجود استعمال غير مضبوط للحديد، يتراكم بدرجة متروية فيمكن للمعالجة بالحديد حقناً وبكميات كبيرة أو بنقل الدم مرة أو أكثر (مثل معالجة الثلاسيميا² thalassaemia) أن تؤدي إلى الداء الهيموسيديرينسي heamosiderosis.

معالجة **Treatment** التحميل المفرط المزمن للحديد chronic iron overload، ومثال ذلك، داء ترسّب الأصبغة

¹ Tenenbein M et al 1992 Lancet 339:699

² شخص عمره 26 عاماً مصاب بالثلاسيميا الكبرى يتناول له 404 وحدات من الدم على مدى عمره. فكانت مخزونات الحديد لديه كبيرة (تقدّر بأكثر من 100 غرام) بحيث أثارت كاشف المعدن عند نقله تعيش أسّي في أحد اطارات (Jim RTS 1979 Lancet 2: 1028).

للاستقلاب ولكنه يحمل اختطار تحريك الحديد من مقرات التخزين الشبكي البطاني reticuloendothelial المأونة نسبياً إلى تجميعه pool سامة في الخلايا المتنية parenchymal cells. يمكن لهذا التدبير أن يضع المريض المعتمد على نقل الدم في توازن سلبي مرغوب للحديد. وغالباً ما يُعدّ الامتثال compliance مشكلة، ويُعدّ صعباً بصفة نموذجية في أثناء الأعمار بين الثالثة عشر والتاسعة عشر teenage والذين تعتمد حياتهم على نقل الدم. إن تكلفة المعالجة الخالبة لفترة طويلة ضخمة حالياً وتزيد المشاكل الأخلاقية الكبيرة في الدول الفقيرة اقتصادياً حيث يعيش معظم المرضى مع التلاسيمية والاعتلالات الهيموغلوبينية heamoglobinopathies.

إن العامل الخالب للحديد الممتص عن طريق الفم، غير باهظ الثمن، الفعال والمأمون يُحسّن الامتثال ويحسن جودة حياة المصابين. إن الديفيريرون deferiprone، الذي هو الأفضل من بين العديد من العوامل المفحوصة، أقل فعالية من الديسفيريوكسامين desferrioxamine ويحمل اختطار ندرة المحبات agranulocytosis وقد يسبب نفسه تليفاً نسيجياً. لا يزال خاضعاً للتجربة السريرية ولكنه قد يكون ساماً جداً للاستخدام العام.

الفيتامين Vitamin B₁₂

فقر الدم اللوييل PERNICIOUS ANAEMIA

جرى إثبات الحاجة إلى عاملين لشفاء فقر الدم اللوييل في عام 1925: أحدهما في الغذاء (العامل الخارجي extrinsic factor) والآخر في عصارة المعدة (العامل الداخلي intrinsic factor).

- عُزل العامل الخارجي، وهو السيانونوكوبالامين cyanocobalamin (الفيتامين B₁₂) عام 1948.
- يعمل العامل الداخلي (وهو بروتين سكري glycoprotein يُفرز بواسطة الخلايا الجدارية parietal cells لقاع fundus وفؤاد cardia المعدة) كمجرد ناقل vehicle لحمل العامل الخارجي الهام إلى الجسم عن طريق مستقبلات في

الدموية haemochromatosis، المرضى المعتمدين على نقل الدم بسبب حالات انحلال الدم المزمنة، التلاسيمية وحالات انحلال الدم المعتدة مع التحميل المفرط للحديد التسريسي transfusional (الحُدَاد siderosis). إن مرمى المعالجة هو إنقاص مخزونات حديد الجسم عند المستويات قرب الطبيعة والمحافظة عليها لتجنب ضرر النسيج المصحوب مع التحميل المفرط overload للحديد.

يمكن نزع الحديد بالفصد venesection المتكرر في داء ترسب الأصبغة الدموية haemochromatosis عندما لا يوجد فقر دم. فالقصد المنفرد لحوالي 450 ميلي من الدم، في غياب فقر الدم، يزيل 200 - 250 ميلي غرام من الحديد ويمكن تكراره أسبوعياً عند المصابين بداء ترسب الأصبغة الدموية حتى يصل الفيريتين ferritin إلى المجال الطبيعي. وتُطلب المعالجة المحافظة بإجراء الفصد كل 3 - 4 شهور بعد الإزالة الكاملة لحمل load الحديد. وقد يتطلب عدد قليل من المصابين بداء ترسب الأصبغة الدموية وفشل القلب معالجة خالبة chelation.

يتطلب المصابون بالحُدَاد التسريسي transfusion siderosis برنامجاً طويل الأمد من المعالجة الخالبة chelation therapy وتبدأ بالمعالجة الخالبة بعد حوالي 10 - 20 نقلاً دمويّاً في حوالي 3 سنوات من العمر عند المرضى المعتمدين على نقل الدم منذ سن الرضاع infancy (التلاسيمية الكبرى، وفقر الدم الخلقي congenital المُعَد). وتبدأ بالاستقلاب chelation بعد حوالي 20 نقل للدم أو عندما يصل فيريتين ferritin المصل إلى حوالي 2 - 3 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي عند المرضى الأكبر عمراً المصابين بحالات فقر الدم المكتسبة aquired المعتمدة على نقل الدم.

يمكن أن يُجرى الاستقلاب chelation على نحو فعال فقط بإعطاء الديسفيريوكسامين حقناً بطيئاً تحت الجلد أو وردياً من خلال قِطَار مستقر indwelling catheter بمضخة حقن محمولة portable syringe pump، أي على مدى 9 - 12 ساعة ليلاً، لمدة 5 ليالي في الأسبوع. ويُتجنب إعطاء حمض الأسكوربيك فموياً الوقت نفسه، لأنه يزيد إتاحة الحديد الحرّ

• الشذوذات في النسيج الظهاري epithelial، ولاسيما في السبيل الهضمي، وسعال ذلك، التهاب اللسان sore tongue وسوء الامتصاص.

الامتصاص والنقل

ABSORPTION AND TRANSPORT

إن المطلب اليومي للكوبالامين حوالي 3.0 ميكروغرام. يحصل الامتصاص في اللفائفي ileum النهائي على نحو رئيسي، يُحمَل في البلازما مرتبطاً مع البروتينات. يُحمَل حوالي 90% من الكوبالامين الممتص حديثاً أو المُعطى على الترانزكوبالامين II transcobalamin وهو بروتين ناقل هام يُصنَّع سريعاً من الدوران (العمر النصف 6 - 9 دقائق). يُسبَّب العوز الوراثي للترانزكوبالامين II عوز الكوبالامين الوحيد. يرتبط حوالي 80% من جميع الكوبالامين الدوراني مع الترانزكوبالامين I (العمر النصف 9 - 12 يوماً) الذي قد يُعَدَّ شكلاً تخزينياً بلازماً (وليس لعوزه الوراثي أي نتائج). يعمل الكوبالامين في شكله المُحتَزَل reduced كوب (I) الامين alamin (I) cab كـ coenzyme لـ استاز الميثونين methionine كـ synthase في التفاعل المؤلَّد لرباعي هيدروفولات tetrahydrofolate، ولابدُّ من وجوده لتخليق الدنا DNA والرنا RNA.

لا يُستقلب الكوبالامين بدرجة هامة ويَمَرُّ على الصفراء (ويمكن للمرض المعوي أن يقطع الدوران المعوي الكبدي ويُمرَّع بدء العوز السريري)، ويُطَرَّح بالكلية. يُقدَّر عِزُون الجسم بحوالي 5 ميلي غرام (معظمها في الكبد) وهي كافية لمدة 2-4 سنوات إذا توقَّف امتصاصه.

دواعي استعمال الفيتامين B₁₂

INDICATIONS FOR VITAMIN B₁₂

يُعطى للوقاية والشفاء من حالات عَوَزِهِ. ويُفضَّل الهيدروكسوكوبالامين للاستعمال السريري.

فقر الدم الوبيل (الأديسوني) Pernicious anaemia

(Addisonian). تعجز المعاطية المعدية الضامرة atrophic عن إنتاج العامل الداخلي (حمض) بسبب تفاعل مناعي ذاتي في

الكوبالامينات COBALAMINS

تتألف الكوبالامينات من عائلة من المركبات التي تتشارك ببنية معقدة. يُعرَّف الفيتامين B₁₂ بالسانونكوبالامين cyanocobalamin لأنه عندما عُزِلَ أصلاً، حَصَلَ خطأ في المحتر إذ وضعت مجموعة سيان في الموضع بيتا β للكوبالت. إن الفيتامين B₁₂ إنزيم حلوي فعال ضروري لإنزغ الميثس من رباعي هيدروفولات tetrahydrofolate لتخليق الدنا DNA. لا يمكن للحيوانات تخليق الكوبالامين ولذا فهي تعتمد في الحصول عليه من الأحياء الدقيقة بصفة مباشرة أو غير مباشرة. يُنتَج الكوبالامين. في الطبيعة بوساطة الأحياء الدقيقة المنتجة للكوبالامين فقط، وتحصل العواشب herbivores على إمدادها من النباتات الملوثة بالجراثيم والبرار. أمَّا اللواحم carnivores فتحصل على إمدادها بابتلاع السج العضلية والمنتنة parenchymal لهذه الحيوانات. ويُعد البروتين الحيواني المصدر الغذائي الرئيسي للكوبالامين عند الإنسان، ومع أن الجراثيم في القولون البشري تُحلِّق الكوبالامين، فإنه يتكوَّن بطريقة بعيدة جداً عن الامتصاص بوساطة نظام النقل اللفائفي ileal. وتُعاني الأرانب البرية من عوز الفيتامين B₁₂ إذا لم تأكل برازها.

يكتص حوالي 70% من الكوبالامين المهضوم بوجود العامل الداخلي وأقل من 2% في غيابه. وقد يُمتَصَّ بعض السيانوكوبالامين بالانتشار المُثْفَل، أي بصفة مستقيمة عن العامل الداخلي، وقلما يعوَّل على ذلك إلا مع الجرعات الضخمة. يتمخض العوز الغذائي فعلياً عند الناس الفقراء العاجزين عن شراء اللحم، وعند النباتيين تماماً Vegans، ولاسيما النباتيون غير المتوافقين.

يؤدي عوز Deficiency الفيتامين B₁₂ في الجسم إلى ما يلي:

- فقر الدم الضخم الأرومات Megaloblastic anaemia.
- تنكس الدماغ، والجلل الشوكي (تنكس توليفي تحت حاد) والأعصاب المحيطة؛ وقد تكون الأعراض نفسية وفيزيائية.

170 نانوغرام/لتر). وتوجد قلة الكريات الشاملة -pancyto- penia في العوز الوخيم، يُظهر الفلم الدموي تَبْكُل الكريات المتفاوت anisopoikilocytosis مع خلايا كَبْرِيَّة بِيضَاوِيَّة oval macrocytes وَعَدَلَات مفرطة التقطع (الشُدَف) hypersegmented neutrophils يكون النقي ضخَم الأرومات. ويمكن استعراف أعداد العامل الداخلي في مصل كثير من المصابين بفقر الدم الويل.

يُساعد امتصاص فيتامين B₁₂ المُشع (اختيار شيلينغ Schilling test) في التمييز بين السببين المعدي والمعوي.

أولاً: يُعطى المريض جرعة صغيرة من فيتامين B₁₂ المُشع radioactive فموياً، وجرعة ضخمة من الفيتامين B₁₂، غير المشع بالعضل في الوقت نفسه. تُشبع الجرعة الضخمة المحقونة مقرات الارتباط بحيث لا يمكن لأي جرعة فموية مُشعة ممتصة أن تقوم بالارتباط ولَسوف تُزال في البول، بحيث يمكن قياسها بسهولة (يظهر < 10% من الجرعة المُعطاة في بول 24 ساعة في الحالة الطبيعية إذا كانت وظيفة الكلية طبيعية أيضاً). أما في فقر الدم الويل وفي سوء الامتصاص، فيُهمل الامتصاص من المعى ولذا لا يظهر النشاط الإشعاعي radioactivity في البلازما (مقاساً أثناء 8 - 12 ساعة لاحقاً) وفي البول أو يكون مهملًا.

ثانياً: يُعاد الاختبار مع إضافة العامل الداخلي إلى جرعة الفم. فيُمتص فيتامين B₁₂ المُشع الآن في فقر الدم الويل (ولكن ليس في حالة سوء الامتصاص) ويُتحرر في البلازما، والبول ونحتاج إلى هاتين الخطوتين من الاختبار لزيادة معلية تشخيص فقر الدم الويل إلى حدها الأعظم.

موانع استعمال الفيتامين B₁₂

CONTRAINDICATIONS TO VITAMIN B₁₂

يُعَد فقر الدم غير المُشخص على نحو حاسم مانع استعمال هام. يجب أن تكون معالجة فقر الدم الويل كافية ولمدى الحياة، لذا يُعَد التشخيص الدقيق أساسياً. يتداخل الفيتامين B₁₂ حتى بالجرعة المفردة مع الصورة الدموية hematological picture لعدة أسابيع (يعود تكوين الدم ضخَم الأرومات إلى الطبيعي أثناء 12 ساعة)، على الرغم من بقاء اختبار

الخلايا الجدارية المعدية وبسبب العامل الداخلي نفسه، ثمة فشل في استعصاف الفيتامين B₁₂ في اللغائفي النهائي لذا ينتج العوز ويختلف مآل prognosis المصاب بفقر الدم الويل غير المصحوب بمضاعفات والممكن علاجه بالهيدروكسوكوبالامين، قليلاً عن المآل في بقية المجتمع على الرغم من اسمه (الذي أعطي عندما لم يكن علاجه معروفاً إذ اعتقد بأنه اضطراب ورمي neoplastic ناجم عن ظهور نقي العظم ذي الأرومات الضخمة megaloplastic). تنشأ المضاعفات العصبية، خاصة الشنَاج spasticity، فقط بعد العوز الوخيم المطول ولكنها قد تكون دائمة؛ نادراً ما تشاهد اليوم. إن الإزالة الكاملة للمعدة أو ضمور الغشاء المخاطي الباقي بعد استئصال المعدة postgastrectomy قد يؤدي بعد عدة سنوات إلى فقر دم مشابه.

متلازمات سوء الامتصاص - Malabsorption synd-

romes يشيع عوز الفيتامين B₁₂ في متلازمة العروة الراكدة stagnant loop syndrome (فرط نمو الجراثيم التي تتنافس على الكوبالامين المتاح ويمكن شفاؤها بمضادات الميكروب الواسعة الطيف)، وقطع اللغائفي ileal resection، وداء كرون Crohn's disease والذئب المداري tropical sprue المزمن الذي يصيب اللغائفي النهائي terminal ileum، على الرغم من حدوث فقر الدم الضخم الأرومات على نحو متأخر نسبياً فقط. يمكن للعدوى الشريطية *Diphyllobothrum latum* السمكية fish أن تصيب البشر الذين يأكلون بطارح (بيوض السمك) سمك الماء العذب النيئة أو المطبوخة جزئياً، ويمكنها النمو حتى 10 أمتار في المعى وتتنافس على الكوبالامين المأكول (المُزْدَرَد).

لقد عَزَى التسمم بالتبغ tobacco amblyopia إلى التسمم بالسيانيد من التبغ القوي الذي يتداخل مع وظيفة نيم إنزيم coenzyme الفيتامين B₁₂؛ يمكن إعطاء الهيدروكسوكوبالامين hydroxocobalamine (وليس السيانوكوبالامين).

تشخيص عوز الفيتامين B₁₂

DIAGNOSIS OF B₁₂ DEFICIENCY

إن التركيز المصلي للفيتامين B₁₂ منخفض (الطبيعي - 925

شيلينغ تشخيصياً.

المستحضرات والاستعمال

PREPARATIONS AND USE

يُرْبَط الهيدروكسوكوبالامين *hydroxocobalamine* بيروتين البلازما إلى مدى أكبر من السيانونوكوبالامين، بحيث يكون أقل حرية للانطراح في البول بعد حقن جرعات أدنى نوعاً ما، وبفواصل أطول وكافية علاجياً. وهكذا يُفَضَّل الهيدروكسوكوبالامين على السيانونوكوبالامين، ويُعتقد بأن الأخير يعطي نتائج مُرضية بقدر ما تكون الجرعات المُغطاة أكبر بكثير من الحالة الفيزيولوجية. يبقى السيانونوكوبالامين متاحاً.

إن الجرعة البدئية للهيدروكسوكوبالامين في حالات فقر الدم بعوز الكوبالامين التي تتضمن فقر الدم الوبيل غير المصحوب بمضاعفات هي 1 ميلي غرام بالعضل كل 2 - 3 أيام حتى 5 جرعات لتحريض الهدأة *remission* وإعاضة المخزونات *stores*. وأما الجرعة الصائنة فهي 1 ميلي غرام كل ثلاث شهور؛ لن تحد الجرعات الأعلى مقررات ارتباط وستطرح في البول. تُبرَّر الجرعات الأعلى أثناء الدِّيَال dialysis الكلوي أو الصفاقي *peritoneal* إذ تزداد تصفية الهيدروكسي كوبالامين *hydrox colalamine* ويُمتل ارتفاع حمض الميثيل مالونيك *methylmalonic acid* كنتاج وكذلك الهوموسيستين *homocysteine* عامل اختطار مستقل من أجل الأحداث الوعائية عند هؤلاء المرضى (انظر لاحقاً).

تغسل إضافات الجرعة الروتينية المنخفضة من الهيدروكسي كوبالامين والعولات *folate* والبيريدوكسين في السيطرة على فرط هوموسيستين الدم *hyperhomocysteinaemia* لدى حوالي 75% من مرضى الدِّيَال ولكن تُعد الجرعات فوق الفيزيولوجية فعالة وهي: هيدروكسي كوبالامين 1 ميلي غرام/يوم، وحمض الفوليك 15 ميلي غرام/يوم وبيرويدوكسين 100 ميلي غرام/يوم.

يشعر المريض بالتحسن بعد يومين من بدء المعالجة، وتبلغ الخلايا الشبكية *reticulocytes* الذروة بعد 5 - 7 أيام ويرتفع الهيموغلوبين وعدد الكريات الحمر والهيماتوكريت بنهاية

الأسبوع الأول. تعود هذه المناسبات *indices* إلى الطبيعي خلال شهرين بغض النظر عن المسوى البدئي. يشير الفشل في الاستجابة إلى التشخيص المغلوط أو المنقوص (وجود عوز مشترك في عامل دموي آخر). غالباً ما يستند التنبيه البدئي لتحليق الهيموغلوبين مخزونات الحديد والفولات *folate* فقد يُحتاج لإضافتها. قد يحدث نقص البوتاسيوم في الدم *hypokalaemia* عند ارتفاع استجابة الكرية الحمراء في الحالات الوحيدة. ويُعزى إلى قُط البوتاسيوم عبر جملة الحُفَر *erythron* (كتلة الكرية الحمراء) فبنيغي إعطاء البوتاسيوم بالقلم قبل الشروع بالمعالجة عند المريض ذي مستويات البوتاسيوم المنخفضة أو الحدية *borderline*. ومجرد استبعاد الأسباب البديلة أو الإضافية لفقر الدم، ينبغي معالجة الاستجابة المنقوصة بزيادة تواتر الحقنات وكذلك المقدار (بسبب فقدان البولي الناتج عن التراكم البلازمية المرتفعة). ويُعدّ عكس الصرَر العصبي بطيئاً (ونادراً ما يكون ملحوظاً) وتتعلّق درجة الشفاء الوظيفي على نحو معكوس بمدى الأعراض وأمدّها.

لأبد من تعيين الهيموغلوبين كل 6 شهور على الأقل لضبط كفاية المعالجة وللتحري الباكر عن فقر الدم بعوز الحديد بسبب فقدان حمض المعدة *achlorhydria* (يشيع عند المصابين بفقر الدم الوسل < 60 عام) أو سرطان المعدة التي تحدث لدى حوالي 5% من المصابين بفقر الدم الوبيل. يُعدّ الإعطاء كسعوط *snuff* أو ضَبُوب *aerosol* فعالاً عندما تُرفض الحقنات *injections* أو تكون غير عملية (الأرجية النادرة، واضطراب النزف)، ولكن هذه الطرق أقل مُعَوِّلة. وربما تُفَضَّل الجرعات الفموية اليومية الضخمة (1000 مكروغرام)؛ ويجب إعاضة المخزونات المستنفدة بالكوبالامين حقناً قبل التحول إلى المستحضر الفموي؛ ويجب أن يحتل المريض؛ أن يكون رصد الدم أكثر تواتراً ويجب كذلك إثبات أن مستويات الفيتامين B_{12} المعالية كافية.

الأثار الضائرة لا تحدث فعلياً، ولكن يُعدّ استعمال الفيتامين B_{12} "كمقو tonic" إساءة لدواء قوي، إذ قد يجعل تشخيص فقر الدم الوبيل غامضاً، وهو أمر هام جداً لمرَض

الأرومات يعوّز الكوبالامين عن التداخل مع استعمال حمض الفوليك ويمكن عكس التبدلات الشكلية morphological لعوّز الكوبالامين بواسطة حمض الفوليك. ولا بد من إدراك أن حمض الفوليك لا يسمح معالجة كافية لفقر الدم الوبيل. ولا يمكن للفيتامين B₁₂ أن يوفر معالجة كافية لفقر الدم الضخم الأرومات يعوّز حمض الفوليك، على الرغم من حدوث استحابة جزئية إذ يقوم الفيتامين B₁₂ بدوره في استقلاب الفولات folate.

الوجود والمتطلبات

OCCURRENCE AND REQUIREMENTS

يُعدّ حمض الفوليك واسع التوزع، ولاسيما في النباتات الخضراء، والخميرة، والكبد. وتبلغ المتطلبات اليومية من حمض الفوليك عند البالغ حوالي 50 - 100 ميكروغرام، ويتاح ذلك في نظام غذائي يحتوي حوالي 400 ميكروغراماً من عديد الفلوتامات polyglutamate. أما متطلبات الأطفال فهي 50 ميكروغراماً في اليوم حوالي 5 أضعاف زيادة على قاعدة الوزن. تنوم مخزونات الجسم حوالي 4 شهور.

دواعي الاستعمال

يستعمل حمض الفوليك للوقاية أو الشفاء من عوز الفولات الناجم عن نقص الإمداد أو زيادة المتطلبات.

العوز الغذائي Dietary deficiency يشيع عوز الفولات كثيراً في حالات سوء التغذية العامة في الدول النامية، ويُعدّ مشكلة خصوصية عند الأطفال. أما في الدول الغربية فيحدث عوز الفولات عند الكحولين، وعند بعض متبعي نُظم التغذية المُنحَفَة slimming، وعند المسنين، والمرضى الواهنين infirm والنفسيين.

الحمل Pregnancy. يزداد متطلب حمض الفوليك إلى 300 - 400 ميكروغرام في اليوم. ولا يمكن تلبية ثلث هذا المتطلب من النظام الغذائي للنساء في المجتمعات الغربية، وتعدّ المشكلة أكبر في الدول الأقل تطوراً اقتصادياً، إذ يتفاقم العوز الغذائي بالتحول الكبير للكريات الحمر بسبب اعتلالات الميغلوغلوبين والملاريا الوبابية. لذا يُضاف حمض الفوليك إلى

يتطلب طوال الحياة وتعترية مضاعفات عصبية خطيرة. وللخطر الأخير أهمية خاصة عندما يُشخص فقر الدم الضخم الأرومات بسبب فقر الدم الوبيل على نحو خاطئ بأنه ناجم عن عوز الفولات folate؛ هنا إذا استعمل حمض الفوليك منفرداً (انظر أدناه) قد يسرّع ترقّي التَنكُّس degeneration المشترك تحت الحاد للجهاز العصبي.

حمض الفوليك (حمض بتيرويل غلوتاميك)

Folic acid (pteroylglutamic acid)

سُمّي حمض الفوليك بهذا الاسم لأنه اكتُشف كعامل نمو للجراثيم الموجود في أوراق السبانخ spinach. وهو واحد من مجموعة الفيتامين B، وتبيّن الآن بأنه المادة نفسها الموجودة في الخميرة yeast والكبد والتي شُفّت فقر الدم الكبير الكريات macrocytic anaemia عند النساء الهنديات.

الوظائف

لا يعدّ حمض الفوليك بحد ذاته فعالاً؛ إذ يتحوّل إلى نيم إنزيم coenzyme فعال بيولوجياً هو حمض رباعي هيدروفوليك tetrahydrofolic acid، الهام لتخليق البيولوجي للحموض الأمينية والذنا DNA ومن ثمّ في انقسام الخلية. حمض الفولينيك folinic acid هو المشتق الفورميلي لحمض رباعي هيدروفوليك ويستعمل حمض الفولينيك لتجاوز الإحصار عندما يفشل الجسم في التأثير على تحوّل حمض الفوليك (راجع مناهضات حمض الفوليك الفصل 30). إن حمض الأسكوربيك يحمي حمض رباعي هيدروفولات من الأكسدة؛ مع أن فقر الدم بعوز الفيتامين C/البُتْع scurvy ذو أرومات حمراء سوية، فقد يكون ضخّم الأرومات megaloblastic بسبب عوز حمض رباعي هيدروفوليك.

يؤدي عوز حمض الفوليك إلى فقر الدم الضخم الأرومات لأنه ضروري لإنتاج البورينات purines والبريميدينات pyrimidines، وهي الطلائع الضرورية للحمض النووي منسروع الأكسيجين (الذنا DNA). ينجم النقي الضخم

³ لاتينية: الورق folium.

ولاسيما العيتيين، واليرمديون والفينوباريتال، فقر دم كبير الكريات macrocytic يستجيب لحمض الفوليك. وقد يكون ذلك بسبب قهرص الإنزيم بمضادات الصرع، ممّا يزيد الحاجة لحمض الفوليك في إنحياز تفاعلات إضافة الهيدروكسيل hydroxylation (راجع الصرع) وقد تُكتشف عوامل أخرى كالامتصاص المنقوص. ويسبب إعطاء حمض الفوليك معاودة النوبات seizures لدى بعض المرضى. قد تتداخل بعض مصادات الملاريا، مثل البيريميثامين pyrimethamine، مع تحوّل الفولات إلى حمض رباعي هيدروفوليك الفعّال، مسبباً فقر دم كبير الكريات macrocytic anaemia. وقد يسبب الميثوتريكسات methotrexate، وهو مناهض آخر للفولات فقر دم ضخم الأرومات ولاسيما عند استخدامه لمدة طويلة في ابيضاض الدم leukaemia، والتهاب المفاصل الروماتيزمي والصّدفية.

الأسباب المتنوعة لزيادة استعمال حمض الفوليك أو نقصانه
Miscellaneous cause of excess utilization or loss. يزداد طلب الفولات في حالات انحلال الدم المزمنة، إذ يتسرع تكوين الحُمُر erythropoiesis، وينقص في تكثيف النقي myelofibrosis، تكوين الدم haemopoiesis، ويزداد طلب الفولات. وعلى نحو مشابه، فإن الانفصال المفرط لخلايا الجلد في التهاب الجلد التقشريّ exfoliative، والحالات الانتهاية، مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي، والمرض الخبيث (الورم النقي lymphoma)، يمكن أن تؤدي لقوَز الفولات. وقد يكون الفقدان أثناء انحلال الدم المزمن كافياً لتطلب الإعاضة.

موانع الاستعمال CONTRAINDICATIONS

بعد فقر الدم ضخم الأرومات المُشخّص على نحو غير دقيق مانع الاستعمال الرئيسي. فيمكن لتكاثر خلايا الورم في بعض السرطانات أن يعتمد على الفولات، وينبغي استعمال حمض الفوليك في المرض الخبيث فقط عندما يتمخض عن فقر دم بعوز الفولات.

المستحضرات وتقدير الجرعة

PREPERATION AND DOSAGE

يؤخذ حمض الفوليك التخليقي فمويّاً؛ غالباً ما يعطى 5

الحديد للوقاية من فقر الدم أثناء الحمل. وتبلغ الجرعة المحتاجة حوالي 300 ميكروغرام من حمض الفوليك في اليوم، وهي غير كافية لتبديل الصيغة الدموية لفقر الدم الوبيل، ولذا لا يوجد احتظار من تقصيع هذا المرض (يُعدّ فقر الدم الوبيل نادراً جداً أيضاً عند النساء في سنّ الإنجاب وربما يتناثر مع الحمل الناجح). ويتاح عدد ضخم من مستحضرات الحديد مع حمض الفوليك (راجع المعالجة بالحديد أعلاه). وهي ملائمة للوقاية فقط. ويمكن استعمال جرعات أضخم في علاج فقر الدم أثناء الحمل (انظر أدناه)؛ سيهدأ المرض عفوياً بعد أسابيع من الولادة. وقد لا تُقنّع المعالجة الكثيفة بالحديد أثناء الحمل عَوَز الفولات. وتفي المتطلبات زائدة أثناء الارضاع.

الوقاية من عيب القناة العصبية الجنينية (السمنة المشقوقة) prevention of fetal neural tube defect (spina bifida). تبين في تجربة لمدة 8 سنوات أن إضافات حمض الفوليك قبل الحمل وأثناء الأسابيع الأولى منه تقي من الحالة في الحمول التالية لمولود مُعدى⁴، لذا تُنصح النساء اللاتسي يأملن في الحمل واللاتسي ولَدن من قبل أطفالاً مصابين، بتناول حمض الفوليك 5 ميلي غرام/يوم. وينبغي تناول 400 ميكروغرام/يوم قبل الحمل، أو بعد تشخيص الحمل فوراً للوقاية من الحدوث الأول⁵. وينبغي إضافة الفولات أثناء الأثلوث الأول من الحمل في كلا الحالتين.

الرضع الخلدج Premature infants. يحتاجون إلى الإضافة لأن هؤلاء الرضع يفترون إلى بناء مخزونات الفولات التي تحدث في الأسابيع القليلة الأخيرة من الحمل.

متلازمات سوء الامتصاص Malabsorption synd-romes. غالباً ما يؤدي ضعف امتصاص حمض الفوليك من الأمعاء الدقيقة إلى فقر دم ضخم الأرومات، ولاسيما في اعتلال الأمعاء التحسّسة للعلوتين gluten والذَرَب المداري tropical sprue.

الأدوية Drugs. كثيراً ما تُحدث الأدوية المضادة للصرع،

⁴ MRC Vitamin Study research group 1991 Lancet 338:131

⁵ اقترح، ضامة 5 ميلي غرام/يوم من حمض الفوليك لإنقاص كامل للاحتظار Wald N J, Law M R, Morris JK et al 2001 Quantifying the effect of folic acid. Lancet 358:2069 – 2073

مبيض القنّاد hamster المزروعة.

الإبوتين Epoetin (إريثروبويتين بشري مشتق بالتأشيب) يجب أن يعطى تحت الجلد (قد يكون أكثر فعالية) أو في الوريد؛ يبلغ العمر النصفي 4 ساعات ولا يبدو فعالاً بالذئال dialysis. تحدث استجابة الخلايا الشبكية reticulocyte الأعظمية في 4 أيام. يُعَدّ الإعطاء الدائسي في المنزل ثلاث مرات أسبوعياً عملياً؛ تُضبط الجرعة بالاستجابة. ويجب أن تكون مدخرات الحديد كافية للتكوين الأمثل للحُمُر erythropoiesis، أي ينبغي أن يتعدى فريتئين المصل 100 ميكروغرام/لتر. يتوافر الإبوتين كمستحضرين هما، *إبوتين ألفا epoetin alpha* و *بيتا beta*، وهما متبادلان داخلياً.

يُعدّ الإبوتين فعالاً في فقر الدم الناجم عن الفشل الكلوي المزمن إلى المدى الذي يحسّن جودة حياة المرضى على نحو هام. فلا يعتمد المرضى على نقل الدم، مع المنفعة العظيمة لخدمات نقل الدم وللمرضى أنفسهم.

يستعمل الإريثروبويتين المأشوب أيضاً في فقر الدم في التهاب المفاصل الروماتيزمي، وعدم نضج الكريات pre-maturity بعد المعالجة الكيميائية للسرطان، وتخلّ تسجّ النقي myelodysplasia، والإندز المُعالج بالزيدوفودين zidovudine، ولتحسين جودة جَمْع الدم الدائسي المنشأ قبل الجراحة. وقد أساء استخدامه الرياضيون في حلقات السباق بالدراجات وغيرها الساعين للكسب بزيادة تراكيز الهيموغلوبين.

الآثار الضائرة Adverse effects. قد تحدث زيادة معتمدة على الجرعة في ضغط الدم الشرياني عقب ارتفاع في كتلة الكريات الحمر واعتلال الدماغ عند بعض المرضى المفرطي الضغط سابقاً. وقد يُصاب مرضى تحولات الذئال dialysis الشريانية الوريدية، ولاسيما المعرضين للاختطار بالخطر كنتيجة لزيادة لزوجة الدم.

قد يحدث عوز الحديد حيث يتقدّم تكوين الدم على توافر مخزونات الحديد، ويمكن أن يكون هذا سبباً للاستجابة المنقوصة للهرمون؛ وقد يُحتاج إلى المعالجة بالحديد حقناً. وقد تُرافق الأعراض المشابهة للنزلة influenza الحقنات الوريدية الأولى.

ميلي غرام يومياً لمدة 4 أشهر للمعالجة، أو لمدة غير محدودة طالما لا يمكن إزالة سبب العَرَز؛ قد يُحتاج إلى 15 ميلي غرام/يوم في حالات سوء الامتصاص ويعتقد بأن 5 ميلي غرام كافية عادةً. ولا يوجد ميرة في إعطاء حمض الفوليك عوضاً عن حمض الفوليك، باستثناء علاج التأثيرات السامة لمناهضات حمض الفوليك مثل الميتوتريكسات ("الإنقاذ rescue" بحمض الفوليك، راجع الفصل 30).

- راجع ما سبق للوقاية بالحديد أثناء الحمل.
- للوقاية من أمراض انحلال الدم والذئال الكلوي: 5 ميلي غرام في اليوم أو في الأسبوع بحسب الحاجة.

الآثار الضائرة Adverse reactions نادرة: إذ تحدث الأرجية، وقد تورّث الحالة الصرعية status epilepticus.

عوامل النمو المكوّنة للدم

Haemopoietic growth factors

يسمح استنساخ cloning مورثات genes عوامل النمو وتكنولوجيا الدنا المأشوب recombinant DNA بإنتاج كمية كبيرة من السيتوكينات، من أجل الاستعمال السريري. ويجري توفير عوامل النمو الآن لتتبع الخطوط الخلوية لسلسلة الكريات الحمر والنقي. كثيراً ما تكون هذه العوامل مفيدة بوجود قلة كريات cytopenia، سواء بسبب المرض أم بسبب المعالجة الكيميائية السامة للخلية cytotoxic.

الإريثروبويتين (مكوّن الحُمُر) ERYTHROPOIETIN

الإريثروبويتين هو هرمون بروتيني سكري مُرمَز encoded بواسطة مورثة gene على الذراع الطويل للكروموزوم 7 (7q)، ويُنتج 90% في الكلية (والباقي في الكبد ومقرّات أخرى) استجابةً لنقص التأكسج hypoxia. ويتعلّق فقر الدم في الفشل الكلوي المزمن إلى حد كبير بفشل الكليتين المريضتين في صنع كمية كافية من الإريثروبويتين. فالفعل الرئيسي لهذا الهرمون هو تنبيه التكاثر والنجاة والتمايز لطلائع الكريات الحمر. أصبحت صناعة الإريثروبويتين للاستعمال السريري ممكنة عندما نجح غرر المورثة البشرية له في خلايا

العوامل المنبهة للمستعمرات

COLONY-STIMULATING FACTORS

يُنَبِّه عدد من السيتوكينات (راجع الفصل 15) فعالية النمو والتمايز والوظيفة للخلايا سليفة النقيّة myeloid progenitor cells. ويدلّ اسم عديدات الببتيد هذه على وظيفتها فقد استعُرِفَت بقياسات مستعمرات سليفات نقي العظم في المختبر. تؤثر على خلايا النقي التي تتضمن الخلايا الجذعية stem cells المتعددة الكروان multipotential (ولكن قد لا تؤثر على الخلايا المتعددة الكروان غير الناضجة البتة immature)، والسليفات prognitors المتوسطة والخلايا الدورانية الناضجة mature. سيوصف المستعمل منها سريرياً لاحقاً.

العوامل المنبهة لمستعمرات المحبّيات Granulocyte

colony-stimulating factors: GM-CSF هو بروتين 18 كيلو دالتون kDa مرمّز بواسطة مورثة على الذراع الطويلة للكروموزوم 17 (17q)، يبه تكاثر سليفات المحبّيات وينشط وظيفة العدلات neutrophils.

الفيلغراستين Filgrastin يُعد عاملاً مأشوباً recom-binant منبهاً لمستعمرات المحبّيات البشرية. ترفع الجرعة المفردة منه عدد العدلات إلى 4 - 5 مرات في خلال عدّة ساعات ويدوم العدد الزائد حتى 72 ساعة. يُصنّفى الدواء سريعاً بعد حقنه وريدياً (العمر النصفي 2 ساعة) ويعطى بالتسريب الوريدي أو حقناً تحت الجلد عند الضرورة لإطالة التركيز البلازمي. توجد التراكم المرتفعة في البلازما، ونقي العظم والكليتين. يتدرّك إلى مكوناته من الحموض الأمينية.

كثيراً ما يستعمل GM-CSF لتحريك استعمال خلايا نقي العظم الجذعية إلى الدم المحيطي لدعم زرع سليفة الدم المحيطي الخيفية allogenic، والذاتية المنشأ autologous. يترابط استعمال سليفات الدم المحيطية كمقابل لسليفات نقي العظم مع شفاء أهدك للعدلات والصفيّات، ونقل كريات حمراء أقل، وتخرج أبكر من المستشفى.

إن الاستعمال الرئيسي الآخر لمركّب GM-CSF هو من أجل المصابين بندرة العدلات neutropenia كنتيجة للمعالجة الكيميائية السامة للخلية، وتقصير أمد ندره العدلات

ولانقاص المراضة بسبب العدوى. يستعمل أيضاً للغاية نفسها بعد زرع نقي العظم الذاتي المنشأ أو الخيفي allogenic، وفي فقر الدم اللاتنسحي، والإيدز، وندرة العدلات الخلقية، الدورية والجهولة السبب idiopathic. ويُعدّ توليف G-CSF مع الإبوتين epoetin فعالاً في تدبير بعض المصابين بمتلازمات حثل التنسج النخاعي myelodysplastic. ولا يُحسّن G-CSF تعداد العدلات فحسب، بل يحسن بأسلوب مثير المصابين بارتفاع الهيموغلوبين إستجابة للإبوتين epoetin وربما بإنقاص إستماتة سلسلة الكريات الحمر (سبب عدم فعالية تكون الكريات الحمر).

التأثير الضائر Adverse effect. يحدث الألم العظمي النخاعي بالجرعات الوريدية المرتفعة. ويحدث كذلك ألم العضلات الهيكلية، وعسر التبول dysuria، وتضخم الطحال splenomegaly، والتفاعلات الأرحية والشذوذ في إنزيمات الكبد.

اللينوغراستيم Lenograstim مشابه لما سبق.

العامل المنبه لمستعمرات الوحيدات والمحبّيات Granu-locyte colony-stimulating factor: GM-CSF، هو بروتين سكري ذو 14 - 35 كيلو دالتون kDa مرمّز بواسطة مورثة على الذراع الطويل للكروموزوم 5 (5q)، وله طيف فعالية أوسع من GM-CSF، ينبّه إنتاج الوحيدة monocyte والمحبّة، مع تأثيرات وظيفية على نضج الخلايا لكل من الخطّين الخلويين cell lines.

المولفراوموستيم Molgramostim (العامل المنبه لمستعمرات الوحيدات والمحبّيات البشرية المأشوب) يمتلك عمراً نصفياً قدره 3 ساعات ويحتاج للتسريب الوريدي أو تحت الجلد s.c. للمحافظة على التركيز البلازمي. يستعمل المولفراوموستيم أيضاً لتحريك سليفات الدم المحيطية وإنقاص الممرضّة بالسمية الخلوية cytotoxic، وفي زرع نقي العظم وفقر الدم اللاتنسحي aplastic anaemia. هو أقل استعمالاً الآن من GM-CSF. يستعمل المولفراوموستيم أيضاً لندرة العدلات الناجمة عن استعمال الغانسيكلوفير Ganciclovir وفي التهاب الشبكية retinitis بالفيروس المضخم للخلايا المتعلّق بالإيدز.

يبدو أنه يتأزر مع الأمفوتريسين amphotericin في معالجة داء الرشاشات aspergillosis الرئوي المزوي invasio ربما بتفعيل البلاعم macrophages وتحسين قتل الفطريات المبلعمة. الآثار الضائرة يسبب المولغراسيم ألماً عظيماً نخاعياً، وأطفاحاً جلدية، ونوماً lethargy وألماً عضلياً لدى حوالي 10 - 20% من المرضى. وقد يسبب أيضاً الحمى، ويُمتل تفسيرها مأزقاً سريرياً عند المصابين بندرة العدلات والمصابين بالإنتان sepsis في الوقت نفسه. تحدث انصبابات effusions جنّية pleural وتأمورية عقب الجرعات المرتفعة.

الثرومبوبويتين Thrombopoietin، هو بروتين 36 كيلو دالتون kDa مَرْمَزٌ بواسطة مورثة على الذراع الطويلة للكروموسوم 3 (3q) يبه النمو والتمايز في سلفات التوّة megakaryocyte، ونضج النوّات ويشحذ الصفائح لتستجيب للمنهايات. لقد جرى فحص الثرومبوبويتين TP0 في عدد صغير من التجارب السريرية فوجد أنه يُنتج زيادة معتمدة على الجرعة في نوّات megakaryocytes نقي العظم وتعداد الصفائح الدموية المحيطية. فإذا أثبت عدم سميته (التي تتضمن إمكانية تفعيل الصفائح إلى الخثار، واحتطار التليف النقيّ) فقد يكون له دور في معالجة ندرة الصفائح المُعرّضة بالمعالجة الكيميائية.

الهيدروكسي يوريا (هيدروكسي كارباميد) في فقر الدم المنجلي

Hydroxyurea (hydroxycarbamide) in sickle cell anaemia

يُكوّن الهيموغلوبين S (HbS) بَلَمَرَات polymers عندما يُسرّع منه الأكسجين، في فقر الدم المنجلي، مما ينتج تبدّل شكل الكريات الحمر مع أقراص مرنة مُفَقَّرة الوجهين إلى أشكال منجلية sickle صلبة مما يعيق جريان الدم. وهذا يزيد من الملامح السريرية لاحتلال الدم بإنقاص بقايا الكرية الحمراء، فيحدث فقر ونوبات ألم في العظام. يتداخل الهيموغلوبين F (الهيموغلوبين الجبسي HbF) مع عملية البَلَمَرَة ممّا يحمي ضد المرض.

الهيدروكسي يوريا hydroxyurea (هيدروكسي كارباميد hydroxycarbamide) هو أول عامل متاح على نطاق واسع وقابل للتحمّل ويوفّر منفعة حقيقية. يعمل بإحداث خلل في نضج الكريات الحمر وتعزيز إنتاج الهيموغلوبين الجبسي HbF. قد يكون طَرَز فعله أكثر تعقيداً؛ إن نقصان تعداد الكريات البيضاء قد يخفف الأحداث الوعائية الانسدادية، أما نقصان الكريات الحمر والالتصاقات البطانية فقد يكون لها تأثير مباشر. لوحظت التأثيرات النافعة عند البالغين والأطفال والرضع. إن إعطاء الهيدروكسي يوريا لمدة طويلة (هيدروكسي كارباميد) (قريباً من الجرعات السامة للنقي) يرفع الهيموغلوبين الجبسي HbF بحوالي 15 - 20% وينقص تواتر الدخول للمستشفى وينقص الألم ومتلازمة الصدر الحاد ونقل الدم. وقد لا تُنقّص المضاعفات العصبية مثل، السكتة. وقد يفشل حوالي 10 - 20% من المرضى في الاستجابة بسبب حالة نقي العظم، أو تأثيرات وراثية.

الآثار الضائرة Adverse effects. لا يمكن حتى الآن تقييم الاختطار على تكوين الكريات البيض لمدة طويلة. ولا تبدو آثار ضائرة على النمو أو التطور.

كثرة الحُمُر الحقيقية

Polycythaemia rubra vera

يُوسَم المسار السريري لكثرة الحمر الحقيقية (PRV) بالاختطار المرتفع والمضاعفات الخثرية وتبأين وقوع التحوّل إلى تليف النقي myelofibrosis أو ابيضاض الدم النقوي التنسجي myeloblastic leukaemia. أما غرض المعالجة فهو إنقاص اختطار الخثار إلى حده الأدنى والوقاية من الاستحالة (التحوّل) transformation.

الْفَصْد (بَضْع الوريد) Phlebotomy. الغرض هو إنقاص الهيماتوكريت إلى أقل من 0.45 بالفَصْد (300 - 500 ميلي لتر) كل يومين. ومن ثم يُحاول المحافظة على السوية بالفصد الموسمي. قد يحدث عوز الحديد ويحتاج للمعالجة مع أن ذلك قد يؤدي إلى فَصْد أكثر تواتراً.

يتطلّب معظم المرضى معالجة إضافية مثبطة (كابتة) للنقي

myelosuppressive. يُستطَب هذا عندما يُطلَب الفصد المتكرر للمحافظة على هيماتوكريت طبيعي أو عندما يستمر ارتفاع تعداد الصفيحات (احتظار مُضاف للخثار).

الفسفور المشع Radiophosphorus (P^{32})، فسفات الصوديوم المشعة (sodium radiophosphate) يُعطى وريدياً. يتركز الفسفور في العظم والخلايا السريعة الانقسام، بحيث تتلقّى طلائع (سليفات) الكريات الحمر في نقي العظم معظم الإشعاع β . تشبه التأثيرات ما يحدث في تشعيع كامل الجسم، ويعد P^{32} الخيار العلاجي في كثرة الكريات الحمر الحقيقية PRV من أجل المرضى الذين تجاوزوا 65 عاماً (يحول تراكمه في الغدد التناسلية دون استخدامه عند المرضى الشباب). يتأجل التأثير الأعظمي على تعداد الدم 1 - 2 شهر بعد الجرعة المفردة التي غالباً ما تتيح سيطرة لمدة 1 - 2 عام. إذ إنه يُنقص الأحداث الوعائية ويؤجل الترقى إلى تليف النقي. ويُعد الخمود الزائد لنقي العظم بما في ذلك الكريات البيض والصفيحات الأثر الضائر الرئيسي، ولكنه قلماً يكون خطيراً. يحدث ايضاض نقوي حاد أكثر تواتراً عند المرضى المعالجين بالفسفور P^{32} ولاسيما عندما يستخدم بالتوليف مع الهيدروكسي يوريا.

العوامل المؤلفة Alkylating agents. يُعدّ بوسلفان busulfan عاملاً ساماً للخلية مُحاكياً للإشعاع وهو فعال في كثرة الكريات الحمر الحقيقية PRV، ينقص الأحداث الوعائية، ويؤجل تلف النقي. وينبغي حصر استعماله للمرضى الأكبر سنّاً لتأثيره القوي كمُطَفّر mutagenic، ينبغي تجنب الكلورامبوسيل chlorambucil والمعالجة الكيميائية التوليفية بسبب احتظار التكوين الزائد للكريات البيض.

الهيدروكسي يوريا Hydroxyurea (هيدروكسي كارباميد). يعتقد أن هذا المضاد الاستقلابي يحمل احتظاراً أقل من حيث تكوين ايضاض الدم leukaemogenesis مقارنة مع العاملين السابقين، ولكن القلق ما يزال باقياً. يُنقص وقوع الخثار على نحو فعال ويعد أكثر قبولاً للمعالجة عند المرضى الأكثر شباباً.

الأناغلريد Anagrelide. يُعدّ عاملاً فموياً مضطاً

لتكسُّ الصفيحات ولكنه بالجرعات الأقل يخفض تعداد الصفيحات عند الإنسان بسبب التأثير الواضح على نضج النواء megakaryocyte. وهو غير مُطَفّر ويضبط كثرة الصفيحات thrombocytosis في كثرة الكريات الحمر الحقيقية PRV، وكثر صفيحات الدم thrombocythaemia (ET) الأساسية. أمّا الآثار الضائرة فهي قلبية وعائية ومنها: الصداع، والضربات القلبية القوية، واحتباس السوائل واضطرابات النظم arrhythmias.

يُعدّ الانترفيرون ألفا interferon alfa بديلاً آخر عند المرضى الأكثر شباباً، وربما لا يسبب تكوين الإيضااض non leukaemogenic.

الملامح الأخرى Other features. تعد الحكة pruritus إزعاجاً صعب التفرّج؛ قد تُخفّف بواسطة مُحصرات المستقبلات الهستامينية H_1 و H_2 منفردة أو مجتمعة. يُوقى من فرط حمض يوريك الدم hyperuricaemia، بسبب تحطم الخلية، باستعمال الألوپورينول allopurinol، ويوقى من عوز الحديد والفولات بواسطة جرعات إستعاضة (بسبب الاستجابة السريعة للحُمُر erythron المتكاثر في النقي myeloproliferative) ويبقى الأسبرين مثاراً للحدل ويمكن استعمال جرعة منخفضة من الأسبرين عندما يبقى تعداد الصفيحات مرتفعاً، أو يحدث الخثار على الرغم من المعالجة السابقة ولكن يفضل تجنبه عند أصحاب السوابق النزفية.

فقر الدم اللاتنسجي Aplastic anaemia

قد يكون فشل النقي (فقر الدم اللاتنسجي) أولياً، يُعدّ 75% منه مكتسباً ومجهول السبب، يعدّ 25% منه ثانوياً لبعض من العوامل التي تتضمن المواد الكيميائية (مثل، البنزين benzene)، والأدوية والعداوى. تُختار المعالجة بحسب وخامة قلة الكريات cytopenia وعمر المريض، وإتاحة متبرّع ملائم لنقي العظم، أو لسبب آخر أقل شيوعاً (إن عُرِف). تعد المعالجة الداعمة الجيدة هامة. يكون الاختيار العلاجي الرئيسي بين زرع نقي العظم الخيفي allogeneic والكبت المناعي، أي بالغلوبولين المضاد للمفاويات والسيكلوسبورين ciclosporin؛

GUIDE TO FUTURE READING

- Andrews N C 1999 Disorders of iron metabolism. *New England Journal of Medicine* 341: 1986-1995
- Botto L D, Moore C A, Khoury M J et al 1999 Neural tube defects. *New England Journal of Medicine* 341: 1509-1519
- Castle W B 1966 Treatment of pernicious anaemia: historical aspects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 7: 347
- Ferner R E et al 1989 Drugs in donated blood. *Lancet* 2: 93-94
- Oliveri N F 1999 The β -thalassemias. *New England Journal of Medicine* 341: 99-109
- Roy C N, Enns C A 2000 Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 96: 4020-4027
- Spivak J L 2000 The blood in systemic disorders. *Lancet* 355: 1707-1712
- Steinberg M H 1999 Management of sickle cell disease. *New England Journal of Medicine* 340: 1021-1030
- Stock W, Hoffman R 2000 White blood cells: non-malignant disorders. *Lancet* 355: 1351-1357
- Tefferi A 2000 Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *New England Journal of Medicine* 342: 1255-1265
- Toh B-H, van Driel I R, Gleeson P A 1997 Pernicious anaemia. *New England Journal of Medicine* 337: 1441-1448
- Weatherall D J, Provan A B 2000 Red cells I: inherited anaemias. *Lancet* 355: 1169-1175
- Weatherall D J, Provan A B 2000 Red cells II. acquired anaemias and polycythaemia. *Lancet* 355: 1260-1268
- Young N S, Maciejewski J 1997 The pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *New England Journal of Medicine* 336: 1365-1372

ربما بعوامل النمو المكوّنة للدم haemopoietic (راجع ما سبق). تُعدّ معدلات البقيا بعد الزرع الخيفي ضمن المجال 70 - 80% بحسب المعطيات المجموعة من مراكز الزرع بواسطة سجلات زرع نقي العظم الدولية، ويعتقد أن مَرَض الثوي (المضيف) مقابل الطعم (الزرع) المزمن سبب لاستمرار المَرَض.

كبت المناعة immunosuppression يُعتمد إليها عند المرضى غير المرشّحين لزرع نقي العظم بسبب العمر أو لافتقار المتبرّع (حوالي 70%). إن غلوبولين الحصان المضاد للعلايا التوتية Horse antithymocyte globulin (ATG) أو غلوبولين الأرنب المضاد للمفاويات rabbit antithymocyte globulin (ATG)، يُحرّضان الاستجابات الدموية (عدم الاعتماد على نقل الدم والخلو من العدوى) عند 40 - 50%. تُحسّن إضافة السيكلوسبورين إلى ATG أو ALG معدلات الاستجابة إلى حوالي 70 - 80% ومعدلات البقيا عند المستجيبين إلى 90%. تتضمن الآثار الضائرة لكل من ATG وALG التأق، واستتارة حالات قلة الخلايا cytopenias، وداء المصل serum sickness. يُعدّ السيكلوسبورين ساماً للكلية. ويمكن لكل من CSF - G والإريثروبويتين أن يُحسّنا تعداد الدم عند المرضى المُعتمدين وكذلك يمكن للأندروجينات أن تفيد بعض المرضى على نحو مشابه.

المرض الورمي وكبت المناعة

Neoplastic disease and immunosuppression

Neoplastic disease المرض الورمي

معالجات السرطان والنتائج

Cancer treatments and outcomes

يشارك السرطان ببعض المميزات الشائعة وهي:

- النمو غير الخاضع لقيود الطبيعة في نسيج الورم بحيث يفشل في الاستجابة للإشارات المستميتة (apoptotic) (انظر لاحقاً) أو تعثره سبة عالية من الخلايا المقسمة، أي توجد "نسبة غو مرتفعة".

- الغزو الموضعي Local invasiveness.

- الميل إلى الانتشار للأقسام الأخرى من الجسم (القائل (metastasis).

- شكل الخلية الأقل تمايزاً.

- الميل إلى استبقاء بعض مميزات السيج الأصلي.

تستعمل معالجة السرطان ست وسائل علاجية رئيسية

راسخة وهي:

1. الجراحة.

2. المعالجة الإشعاعية.

3. المعالجة الكيميائية.

4. المعالجة الصمّاوية.

5. المعالجة المناعية.

6. المعالجة البيولوجية.

الملخص

المرض الورمي

إنّ ما يسبب حدوث السرطان cancer عوامل متعددة في معظم الحالات. إذ تنجم قرابة 75% من السرطانات عن عوامل بيئية، بعضها ضمن السيطرة الفردية، مثلاً تدخين التبغ، والتعرض لضوء الشمس. وإن تزايد فهم مورثات genetics السرطان والمرض الموروث توحي بأن أقل من 10% من السرطانات يُحدّ عائلًا. تُناقش في هذا الفصل الوسائل العلاجية المنهجية المختلفة المستخدمة في معالجة المصابين بالسرطان. توصف هنا الأدوية الكابتة للمناعة حيث تُشاطر العديد من المُميّزات مع الأدوية السامة للخلية cytotoxics.

• معالجات السرطان والنتائج.

• الأساس المنطقي للمعالجة الكيميائية السامة للخلايا¹.

• أصناف أدوية المعالجة الكيميائية السامة للخلية.

• المعالجة الكيميائية في الممارسة السريرية.

• المعالجة الصمّاوية Endocrine therapy.

• المعالجة الكيميائية والمعالجات البيولوجية.

• المعالجات الضادة للسرطان المستجدة emerging.

• كبت للمناعة والأدوية الكابتة للمناعة.

عنى ارعم من عدم الانسجام الدقيق في الفصل 11، فإن كلمة "معالجة كيميائية" ذات استعمال عام في هذا السياق، ومن المضافة تحب هذا تعليمًا وقد بررت هذه الكلمة لأنه لا يمكن زرع بعض الخلايا الخبيثة malignant ونقل المرض برساحة التلقيح inoculation، كما هو الحال مع الجراثيم. ونُعمًا مع ملاح "المعالجة الكيميائية" مادة السامة cytotoxic chemotherapy "المصطلح الأدق والمعتمد هنا.

إن تفاصيل استغلال جميع هذه التقنيات، سواء أكانت منفردة، أم متتابعة أم بالمشاركة يُتَدَّ سارج نطاق كتاب علم الأدوية السريري. وسوف يتمخض ذلك عن استخدام الأدوية على نحو أساسي (أنظر الجدول 1.30). ولا بد في جميع الحالات من فهم سياق تقديم المعالجة المجموعية إلى المرضى.

المعالجة الكيميائية المجموعية للسرطان

SYSTEMIC CANCER CHEMOTHERARY

تختلف السرطانات الناشئة من أعضاء متباينة في الجسم في سلوكها واستجاباتها للمعالجات. تُقَدَّم الجراحة الأولية و/أو المعالجة الإشعاعية للسرطان المتوضع الفرصة الأفضل لشفاء المرضى. وقد انحصرت المعالجة الدوائية في الماضي أساساً للمصابين بالداء النقيلي metastatic ("المترقى")، المُنتَشَر، حيث يُعد التأثير المجموعي مطلوباً. وتُقَدَّم المعالجة الكيميائية السامة للخلية شفاءً لأنماط معينة من السرطان فقط، ومثال ذلك، السرطانات الخصوية testicular، وورم ويلمز Wilms tumour. وغالباً جداً ما تطيل المعالجة الكيميائية الحياة، على

الرغم من موت المصابين في النهاية بسبب مرضهم. ويمكن إنجاز *palliation* اللطيف بواسطة المعالجة بمعنى زيادة البقاء وتحسين جودة الحياة كنتيجة للسيطرة على الأعراض لأمد قصير على الأقل. ثمة عدد من أنماط السرطان لا تستجيب للأدوية المتاحة حالياً. قد يُقَدَّم المرضى الملائمون والواعون بالسرطانات المقاومة للأدوية معالجات تجريبية ضمن التجربة السريرية.

لا يشفى كثير من المصابين بالسرطان من معالجتهم الأولية، فغالباً ما يُعاودهم المرض بعد شهور أو سنوات تالية على الرغم من عدم وجود بَيَّة مرتبة عن السرطان (هدأة كاملة) في زمن إتمام معالجتهم البديئة.

تحاول المعالجة المساندة *adjuvant* استئصال السرطان مجهرياً *microscopic* بمعالجة المرضى عادةً بعد الجراحة الأولية. وقد حَسَّنَت هذه الاستراتيجية البقاء الإجمالية للمصابين بسرطان الثدي والسرطان القولوني المستقيمي colorectal مثلاً.

الجدول 1.30: المنافع المنجزة بالمعالجة الكيميائية السامة للخلايا من أجل السرطانات الشائعة.

القابلة للشفاء Curable: السرطانات الحساسة للمعالجة الكيميائية	تحسين البقاء: بعض الدرجات من الحساسية للمعالجة الكيميائية	منافع البقاء المُتَّبِعة: السرطانات المقاومة للمعالجة الكيميائية
الورم المسخي Teratoma	السرطان القولوني المستقيمي Colorectal cancer	سرطان البنكرياس Pancreatic cancer
الورم المروي Seminoma		سرطان المعدة Gastric cancer
لمعومالاهودجكين المرفعة الدرجة Hodgkin	سرطان الرئة الصغير الخلايا Small cell lung cancer	السرطان المريئي Oesophageal cancer
لمعومالاهودجكين		سرطان الرئة اللاصغير الخلايا الساركوما Sarcoma
لمعومالاهودجكين Hodgkin's lymphoma	سرطان المبيض Ovarian cancer	
ورم ويلمز Wilm's tumour	سرطان الثدي Breast cancer	سرطان المثانة Bladder cancer
	سرطان عنق الرحم Cervical cancer	الميلانوما (الورم الميلانيني) Melanoma
	الغلاف الرحمي Endometrial cancer	سرطان الكلية Renal cancer
	اللمفوما منخفضة الدرجة Low-grade lymphoma	سرطانات الدماغ الأولية Primary brain cancers
	الورم النقي Myeloma	السرطانة الأنفية البلعومية Nasopharyngeal carcinoma
		الورم الكبدى Hepatoma
		الورم النجمى Astrocytoma

للحرب العالمية الثانية (1939 - 1945) البحث عن زيادة الفاعلية والسمية ("بنجاعة") لهذه المواد الكريهة. فكان لاستبدال ذرة النيتروجين بذرة الكبريت، أي لصنع الخردال الآروتية nitrogen mustards، النتيجة المطلوبة. وكان اختفاء اللمفاويات والمحبّبات من دم الأرانب مؤشراً مفيداً عن السمية وأدى إلى بروز فكره بجاعتها الممكن في السرطانات اللمفية Lymphoid cancers.

كانت المشكلة أساسية وبسيطة: أَيْمَكِنَ لأحد أن يُحطِّمَ الورم هذه المجموعة من العوامل السامة للخلايا قبل تحطيم المضيف (التوي) host?

اختبرت الخردال الآروتية أولاً مثل العوامل المؤكدة المضادة للسرطان على المفوما التحريمية في الفأر وكانت النتائج مشجعة بما يكفي لتبرير التجربة العلاجية عند الإنسان "وكانت استجابة أول مريض دراماتيكية مثل أول فأر"، بعد 10 أيام من المعالجة. ولكن، حدث الضرر الوخيم لنقي العظم، والمحيب للرجاء إذ أنه مع شفاء نقي العظم عاودَ الورم؛ إضافةً لحدوث مقاومة الورم السريعة مع المسافات العلاجية الإضافية.

بمكنا بعد عشرين عاماً (1963) أن تُقدَّر كيف عكَّس المريض الأول هذا وعلى نحو دقيق تجارب المستقبل ومِحَرَّ المعالجة بالعوامل المؤكدة².

استعرِفت واستحدت أصناف أخرى من العوامل السامة للخلية على نحو متتالي لمعالجة مرضى السرطان، مثل مضادات الاستقلاب antimetabolites. وقد حدَّ من بجاعتها وعلى نحو يسَّ عَدَم انتقائيتها النسبية للخلايا المتكاثرة؛ ويعنى المنسب العلاجي الضيق للعوامل السامة للخلية تقييد تصعيد جرعات الدواء بالإضرار بالخلايا الطبيعية وغالباً ما تكون الجرعات التي يمكن إعطاؤها على نحو مأمون للمرضى دون الأمل من حيث إحراز القتل الإجمالي لخلايا السرطان. ومع ذلك تبقى المعالجة الكيميائية السامة للخلية عماد المعالجة المجموعية المصادة للسرطان، إذ إن فهم فارماكولوجيتها مكَّن السريريين

تتصاحب معظم المعالجات المتاحة حالياً مع التأثيرات غير المرغوبة من درجات متباينة من الوخامة. فيجب موازنة اختطار تسبب الضرر مقابل فرصة العمل على نحو جيد في كل حالة إفرادية. تعتمد المعالجة الكيميائية على تطوير الأدوية التي تقتل الخلايا الخبيثة أو تبدِّل غورها وتترك خلايا المضيف (التوي) host غير المتضررة أو التي عادة ما تضرُّها كثيراً ولكنها قادرة على الشفاء recovery. وعندما يوجد توقُّع حقيقي للشفاء أو إطالة كبيرة للحياة مع جودتها، فمن الملائم المخاطرة بسمية الدواء الوحيمة، إذ إنَّ معالجة المصابين بالسرطان الخصوي مثلاً بتدابير المعالجة الكيميائية التوليفية المستندة إلى البلاتين ذات التهديد المحتمل للحياة، قد تُقدِّم فرصة شفاء تفوق 85%، حتى للمصابين بالمرض النقيلي metastatic الشديد.

ويجب مراعاة الجدوى الاقتصادية بحرص حين يتمخض التوقُّع عن التلطيف palliation بدلالة إطالة متواضعة لحياة ذات جودة أقل تأكيداً. ويفضَّل أن تكتنف المعالجات المُلطِّفة احتطاراً أقل للتأثيرات الجانبية، مثلاً، تُعَدَّ المعالجة الكيميائية المستندة إلى 5 فلورو يوراسيل من أجل السرطان القولوني المستقيمي المتروقي جيدة التحمُّل لمعظم المرضى ومُحَسَّنة للبقاء لحوالي 6-9 شهور.

يتضح أنه يتوجب على السريريين الحاذقين والمرضات أن يقوموا بالتوضيح الحريص للمرضى حول احتمال المنافع والضرر للمعالجة. فقد يكون لديهم هم أنفسهم رؤى قوية عن جودة الحياة ومدى الحياة التي ينبغي مراعاتها.

الأساس المنطقي للمعالجة الكيميائية السامة

للخلايا

Rationale for cytotoxic chemotherapy

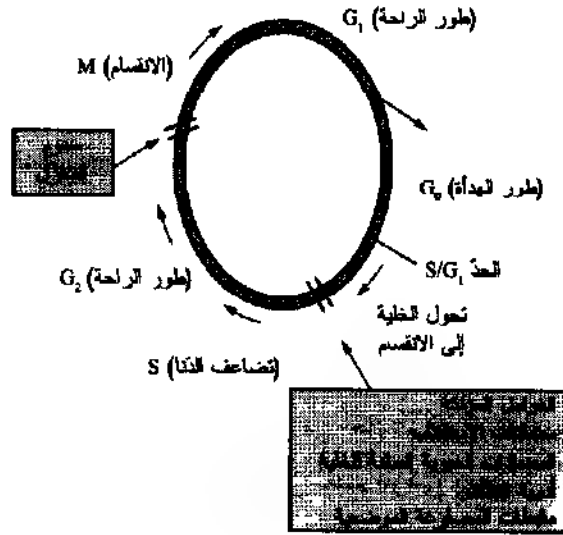
بدأت المعالجة الكيميائية السامة للخلايا مع خردال الكبريت sulphur mustards (سوائل زيتية مُنْقَطَة vesicant) التي طُوِّرت واستخدمت كأسلحة كيميائية في الحرب العالمية الأولى (1914 - 1918). ومن بين تأثيراتها المشاهدة تنط تكوين الدم والنسج اللمفية. وقد تضمَّن التحضيرات

² Gilman Anaesthetics 1963 American Journal of Surgery 103: 574.

الكيميائية، وغالباً ما تؤدي إلى معاودة نمو سريعة للسرطان في تاريخ لاحق.

ويمكن تصنيف الأدوية السامة للخلايا في صنفين:

- غير نوعية على دورة الخلية *Cell cycle nonspecific*: وتقتل الخلايا سواءً المُرْتاحة *resting* أم في أثناء دورتها المعالة [كما في السرطان ذي الجزء (الكَسْر) النامي الصغير]، مثل الأورام الصلبة، ومثال ذلك، العوامل المؤلفة الدوكسوروبيسين *doxorubicin* والأنثراسيكلينات المساعدة *(allied anthracyclines)*.



الشكل 1.30: دورة الخلية.

- نوعية على (طور) دورة الخلية *Cell cycle (phase) specific*: تقتل هذه الأدوية الخلايا في أثناء دورتها الفعالة فقط (غالباً لأن مفر عملها يتمخض عن أحد أطوار دورة الخلية، مثل الأدوية المصادة للاستقلاب).

تبدو قائمة الأدوية الحالية في الاستعمال السريري في (الجدول 2.30).

ويوفر (الجدول 3.30) تفاصيل عن سمية العوامل إفرادياً. يُعدّ ما يلي وصفاً عاماً لطُرُز العمل والسمية والاستعمال للمجموعات الرئيسية من الأدوية السامة للخلايا.

العوامل المؤلفة ALKYLATING AGENTS

تعمل العوامل المؤلفة (الجرادل الآزوية والإيثينيمنات

من استغلال مافع هذه الأدوية بوسائل متنوعة (انظر أدناه).

تصنيف أدوية المعالجة الكيميائية السامة للخلايا

Classes of cytotoxic chemotherapy drugs

تُبدى أدوية المعالجة الكيميائية السامة للخلايا تأثيرها بتعطيلها لتكاثر الخلية. تدور جميع الخلايا المتكاثرة، سواءً الطبيعية أم الخبيثة، في سلسلة أطوار من: تخليق الدنا *DNA* (الطور S) والانقسام الفتيلي *mitosis* (الطور M) والراحة *rest* (الطور G_1). تكون الخلايا غير الدائرة هادئة في الطور G_0 (الشكل 1.30). تتداخل الأدوية السامة للخلية مع انقسام الخلية في نقاط متباينة من دورة الخلية، مثل تخليق البوكليوتيدات من البورينات والبيريميدينات، على الدنا *DNA* والرنا *RNA*، والتداخل مع الانقسام الفتيلي *mitosis*. وهي مُطَفِّرة *mutagenic* بقوة. وتُحَرِّض مثل هذه الأدوية على موت الخلية في النهاية بعملية الإستماتة ^{4,3} *apoptosis*. وهي عملية تُزال بها خلايا منفردة من النسيج الضعيف الحياة بالتشُدُّف *fragmentation* إلى جسيمات مرتبطة بالغشاء وبلعمتها *phagocytosed* بواسطة الخلايا الأخرى بدون تخريب بنائها أو وظيفتها، أو حتّى الاستجابة الانتهازية. وتُبنى تعليمات الاستجابة في المادة الوراثية للخلية، أي، "موت الخلية المُبرَمَج" ⁵. عموماً، تُعدّ الأدوية السامة للخلايا *cytotoxics* فعالة أكثر ضد الخلايا الدائرة في حلقة النمو والانقسام على نحو فعّال *actively cycling cells* وأقل فعاليةً ضد الخلايا الهادئة أو المُرْتاحة. وتعدّ الأخيرة ذات إشكالية خاصة من حيث احتفاظها بالقدرة على التكاثر على الرغم من عدم فعاليتها وقد تبدأ الدورة *cycling* مرةً أخرى بعد مسار كامل من المعالجة

³ كلمة اغريقية: انقطاع (توقف) *apo*؛ تلاشي (محو) *ptosis*.

⁴ Bellamy CO et al 1995 Cell death in health and disease: the biology and regulation of apoptosis. Seminars in Cancer Biology 6(1): 3-16.

⁵ تُكتَنَف استماتة خلال التنظيم أيضاً في إحصية أشكال كثيرة من المرض الورسي، وبمرواح في حالات اللفرس، ويُقَدِّم فهم آلياتها وعملها المعية نطاقاً من الأساليب الجديدة في معالجة السرطان.

ethyeneimines) على نقل مجموعات الألكيل إلى الدنا DNA في الموضع ن-7 (N-7) من الغوانين guanine أثناء انقسام الخلية. فيعقبه تكسر breakage طاق الدنا DNA strand أو اتصال منقاطع crosslinking للطاقي حيث يُمنع التخليق الطبيعي.

تصنّف الأمثلة ما يلي: البوسلفان busulfan، والكارموستين carmustine، والكلورامبوسيل chlorambucil، والسيكلوفسفاميد cyclophosphamide، والإفوسفاميد ifosfamide، واللوموستين، والميلفالفان melphalan، والموستين mustine (ميكلوريثامين mechlorethamine)، ثيوتيبا thiotepa، والثريوسولفان treosulfan.

تتضمن الآثار الجانبية اجموعية للعوامل المؤلفة الغثيان والقيء ونشيط نقي العظم (المؤجل مع الكارموستين ولوموستين) والتهاب المثانة⁶ cystitis (السيكلوفسفاميد، فوسفاميد) والتليف الرئوي (البوسلفان على نحو خاص). وقد يحدث عقم الذكور والإياس مبكر تصاحب خلل تنسج النقي myelodysplasia والورم الثانوي على نحو خاص مع المعالجة المؤلفة (بسبب الضرر قري الميت للخلايا الطبيعية) ولاسيما عندما ترافقت مع المعالجة المشعة. وتستخدم هذه العوامل عل نطاق واسع في معالجة كل من السرطانات الدموية وغير الدموية، بدرجات متفاوتة من النجاح.

الأدوية البلاتينية PLATINUM DRUGS

إن هذه العائلة من الأدوية (التي تتضمن السيسبلاتين ciplatin، والكربوبلاتين carboplatin، والأكسالي بلاتين oxaliplatin) تتصل تصالياً مع الدنا DNA crosslink على نحو مشابه للعوامل المؤلفة. ويتصاحب الدواء الأصلي، أي السيسبلاتين cisplatin مع تنويع من الآثار الضائرة، التي تتضمن إحداث القيء والسمية الكلوية والسمية ototoxicity.

⁶ يسبب الأكرولين acrolein، وهو مُستقلب لسيكلوفسفاميد والإفوسفاميد ifosfamide، التهاب المثانة النزفي. إن زيادة حجم البول إضافة لاستعمال مركب mesna (2-مركبتو إيثان سلفونات الصوديوم) الذي يدرم كمدرات البول اسرّة التي تربط الأكرولين، تقي من هذه المضاعفة الخطيرة.

يمكن تحسين الضرر الكلوي بالإمهاء الحريضة للمرضى ويُستطّر على إحداث القيء على نحو فعال الآن بمناهضات مستقبلية 5-HT (السيروتونين). وعلى الرغم من إتاحة الجيل الثاسي (كربوبلاتين) والثالث (أكسالي بلاتين oxaliplatin) الآن مع تحسين شاكلات السمية، يبقى السيسبلاتين معالجة مرتفعة الفعالية لأورام الخلايا الجنسية germ cell على نحو خاص، عندما يمكن شفاء العديد من المرضى.

مضادات المُستقلّبات ANTIMETABOLITES

تعد مضادات المستقبلات مضاهات تخليقية للمستقلّبات الطبيعية، وتعمل بالتنافس، أي، "تخدع" أو "تسلب" التفاعلات الجسدية المتعاقبة.

فعلى سبيل المثال، يُعد الميثوتريكسات methotrexate مناهضاً لحمض الفوليك folic acid antagonist، فينبط تنافسياً مختزلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase، مما يمنع تخليق حمض رباعي هيدروفوليك tetrahydro-folic acid (ثيمم الإنزيم الهام في تخليق الحموض الأمينية واليوية). يوفّر هذا الدواء أيضاً شرحاً مقنعاً للحاجة إلى استعمال كل الوسائل الممكنة لتحسين الانتقائية. فحين يُرغب بتعظيم تأثير الميثوتريكسات تُعطى جرعة قوية قاتلة وتُتبع بعد 24 ساعة بجرعة من حمض رباعي هيدروفوليك (فولينيك folinic) على شكل فولينات الكالسيوم (Ca calcium folinate) (Leucovorin)، لتجنّب فعله وإفائه. وهذا ما يدعى "بجدة rescue" حمض الفولينيك، لأنه إذا لم يُعط، فقد يموت المريض. يتحلّى التبرير العلاجي لهذه المناورة في الحصول على التراكيز العالية من الميثوتريكسات مع شفاء خلايا نقي العظم على نحو أفضل من خلايا الورم وإبحاز بعض الدرجات من الانتقائية المفيدة.

وإن مناهضات النورين (الأزاثيوبرين azathioprine، الميركتوبورين mercaptopurine، التيوغوانين tiguanine) ومناهضات البيريميدين (السيثارين، الفلودارابين fludarabine، 5-فلورويوراسيل) تحرم الخلايا من المستقبلات الاساسية على نحو مشابه.

الجدول 2.30: الأدوية الشائعة المستعملة كمعالجات معيارية لأنماط السرطان المختلفة.

نمط السرطان	أدوية الاختيار
الثانة (البولي) Bladder	موضعيًا: تستيل الدوكسوروبيسين doxorubicin أو BCG (عصيات كالميت - غران Bacill Calmette-Guérin) مجموعيًا: methotrexate doxorubicin + vinblastine + cisplatin MVAC
الدماغ Brain	بروكاربازين procarbazine + لوموستين lomustine + فيكريستين vincristine كارموستين carmustine أولوموستين CMF + cyclophosphamide 5-fluorouracil + methotrexate doxorubicin (Adriamycin) + cyclophosphamide + AC دوسيتاكسيل Docetaxel، باكليتاكسيل Paclitaxel + ترامتوروماب (Herceptin) trastuzumab تاموكسيفين Tamoxifen
الورم النجمي الكَشَمِيّ anaplastic astrocytoma الورم الأرومي الدبقي glioblastoma	سيسيلاتين + سيكلوفسفاميد؛ بليوميسين bleomycin + إيفوسفاميد ifosfamide + سيسيلاتين ميثوتريكسات + حمض الفوليك، داكيتيوميسين dactinomycin 5-فلورويوراسيل + حمض الفوليك، إيرينوتيكان irinotecan + 5-فلورويوراسيل/حمض الفوليك، أوكساليبلاتين oxaliplatin + 5-فلورويوراسيل + حمض الفوليك. دوكسوروبيسين + سيسيلاتين + سيكلوفسفاميد
الثدي Breast	doxorubicin + (Adriamycin) vincristine (أو ifosfamide) CAV 5-fluorouracil + cisplatin + epirubicin ECF سيسيلاتين + 5-فلورويوراسيل؛ ميثوتريكسات. ستربتوزوتوسين streptozotocin؛ 5-فلورويوراسيل. إتوبوزيد etoposide أو إتروفيريون ألفا أو فينلاستين. doxorubicin + (Adriamycin) bleomycin + vinblastine ABV vincristine
العنقي "عق الرحم" Cervical السرطانة المشيمائية Choriocarcinoma القولوني المستقيمي Colorectal	للتحريض induction: فينكريستين + بريدنيزولون prednisolone + أسبارجيناز asparaginase + دوكسوروبيسين. لوقاية الجهاز العصبي المركزي: ميثوتريكسات داخل القرب intrathecal مع تشميع قحفي cranial irradiation + جرعة ميثوتريكسات مجموعية مرتفعة مع حمض الفوليك folinic acid rescue + سيتارابين داخل القرب intrathecal cytarabine ± هيدروكورتيزون داخل القرب. الصيانة maintenance: ميثوتريكسات + مركبتوبورين mercaptopurine؛ زرع نقي العظم. للتحريض induction: سيتارابين + دابوروبيسين أو إداروبيسين. بعد التحريض postinduction: جرعة عالية من السيتارابين + دواء آخر مثل إتوبوزيد etoposide؛ وزرع نقي العظم. كلورامبوسيل ± بريدنيزولون؛ فلودارابين fludarabine
البطاسي الرحمي Endometrial ساركوما يوتغ Ewing's sarcoma المعدة Gastric	الرأس والرقبة، والحلقة الوسفية squamous cell خلايا الجزر (البنكرياس) Islet cell (pancreas) ساركومة كابوزي Kaposi's sarcoma
أبيضاضات الدم Leukaemias	الإبيضاض اللعفاوي الحاد Acute lymphocyte leukaemia (ALL)
أبيضاض الدم الحاد نقيّ المنشأ Acute myelogenous leukaemia (AML)	الإبيضاض اللعفاوي المزمن Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) الإبيضاض المزمن النقوي المنشأ Chronic myelogenous leukaemia (CML)
الطور المزمن المسرّع Accelerated	هيدروكسي يوريا (هيدروكسي كراميد)؛ إيماتينيب؛ زرع نقي العظم؛ الاتروفيريون ألفا. إيماتينيب imatinib؛ زرع نقي العظم

ايضاحى الخلايا النعيرية Hairy cell leukaemia الرئة؛ الخلية الصغيرة (الخلية الشوعانية oat cell)	بوسالين pentostatin أو كلادريبين cladribine أو الانترفيرون ألفا CAV: doxorubicin + cyclophosphamide vincristine + (Adriamycin) EP: cisplatin + etoposide MIC: cisplatin + ifosfamide + mitomycin MVP: cisplatin + vinblastine + mitomycin Vinorelbine, gemcitabine + Cisplatin
الأورام اللمفاوية Lymphomas داء هودجكين Hodgkin's disease	MOPP: موستين mustine (كلورميثين chlormethine) + فينكريستين + بروكاربازين procarbazine + برينديزولون ABVD: dacarbazine + vinblastine + bleomycin + doxorubicin (Adriamycin)
لمعوما لاهودجكينية لمعومه خلايا الضخمة المنتشرة Diffuse Large-cell lymphoma اللمعوما الخريمية Follicular lymphoma الميلانوم (ورم ميلانيسي) النقيلي Metastatic melanoma الفطار الفطراسي Mycosis fungoides	CHOP: doxorubicin + cyclophosphamide + vincristine (oncovin) + برينديزولون سيكلوفسفاميد أو كلورامبوسول + برينديزولون؛ ريتوكسيماب Rituximab داكاربازين Dacarbazine PUVA (سورالين psoralin + الأشعة فوق البنفسجية ultraviolet Anaesthetics Mustine (موصعياً) الانترفيرون ألفا، معالجة التصلب بالحرارة الالكترونية electron beam radiotherapy ميثوتريكسات. ميفالان melphalan (أو سيكلوفسفاميد) + برينديزولون؛ فيكريستين + أدرياميسين adriamycin + ديكساميثازون؛ جرعة كبيرة من الميفالان + طعم ذاتي autograft. سيسيلاتين + 5 فلورويوراسيل دوكسوروبيسين + سيمبلاين + إتبوزيد etoposide + عفوسفاميد ifosfamide. كربوبلاتين carboplatin ± باكليتاكسيل paclitaxel. توبوتيكان topotecan؛ دوكسوروبيسين ليبوزومي (caelyx) liposomal doxorubicin جيمسيتابين gemcitabine ليوبرورلين leuprorelin (أو غوريرلين goserelin) + فلوتاميد flutamide. الانترفيرون ألفا إنترلوكين 2-interleukin دوكسوروبيسين + داكاربازين ± سيكلوفسفاميد ± إفوسفاميد BEP: cisplatin + etoposide + bleomycin داكسومييسين + فيكريستين + دوكسوروبيسين + سيكلوفسفاميد
الورم النقيلي Myeloma المرئي Oesophageal السااركوما العظمية المنشأ Osteogenic sarcoma المبيض Ovary النكريس البروستاتة الكلى السااركومات Sarcomas، النسيج الرخو عند البالغين الخصوي Testicular ورم ويلمز Wilms' tumour	أنتج هذا الجدول بالإذن من رسالة طبية من الأدوية والمداواة، نيويورك (مختصر؛ حذفت النذائر العلاجية البديلة والصحة). هذه الأدوية فعالة رئيسية فقط بتوليفها مع القطع الجراحي، والمعالجة بالتشعيع أو كلاهما. * إن الاسم الأصلي، هيدروكسي دوكسي روبيسين hydroxydoxorubicin، يُبرز هذه الترخيمة.

مثبطات إنزيم المصاوغَة الموضعية

TOPOISOMERASE INHIBITORS

يُعدّ الدوكسوروبيسين مثبطاً لا نوعياً للمصاوغَة الموضعية I و II topoisomerase. ويثبط الثيوبوتيكان toptecan والإرينوتيكان irinotecan المصاوغَة الموضعية-I على نحو انتقائي، وهو الإنزيم المطلوب الدنا DNA. يمتلك هذان العاملان بجماعة سريرية في السرطان المبيض والقولوني المستقيمي الناكسين، على الترتيب. أما سمته المُحدّدة بالجرعة، فهي تثبيط نقي العظم، ويحدث الإسهال الآجل في حالة الإرينوتيكان. وقد يتصاحب إعطاء الإرينوتيكان بمضاعفات ناجمة عن تفاعل كوليرجي حاد، قابل للعكس بإعطاء الأترابين تحت الجلد.

سموم المغزل (مغزل الانقسام الفتيلي)

SPINDLE POISONS

إن القولونيات النباتية (الفيسكريستين، والفينبلاستين، والفينديزين والفينوريلين) والتاكسويدات taxoids باكليتاكسيل paclitaxel، الدوكيتاكسيل docetaxel) تثبط الأنابيب microtubule فتسبب توقف دورة الخلية في الانقسام الفتيلي mitosis. وتسبب تثبيط نقي العظم على نحو حاص واعتلال الأعصاب المحيطية (الفينكريستين) والخاصة alopecia. يحصر الإيتوبوزيد etoposide دورة الخلية قبل الانقسام الفتيلي.

عوامل متنوعة MISCELANEOUS AGENTS

تُحرم الأسباراجيناز asparaginase خلايا الأورام المعتمدة على الإمداد بالحمض الأميني الاسباراجين asparagines (بامتناء الخلايا القادرة على تخليقه لنفسها)؛ غالباً ما تستخدم تقريباً للإيضاض بالأرومات اللمفاوية lymphoblastic الحاد. تتضمن العوامل الأخرى السامة للخلية في الاستخدام السريري البروكاربازين procarbazine، والداكاربازين dacarbazine، والهيدروكسي يوريا (هيدروكسي كارباميد hydroxyl-carbamide).

تُسبب مضادات المستقبلات السمية المعدية المعوية وتتضمن التهاب المعدة والإسهال وكتب نقي العظم، وضمف الكلية الناجم عن سمية الميتوتريكسات. ويُحصر الطرح الفعّال للميتوتريكسات من النيب الكلوي بالسالييلات، التي تحل مكانها في بروتينات البلازما، ممّا يزيد احتطار السمية. وتحم سمية وظائف الكبد من سمية 5-فلوروراسيل، الذي يستقلبه الكبد منذ البداية.

لا يزال 5-فلورو يوراسيل عماد معالجة أورام السبيل المعدي المعوي للخمسين سنة الأخيرة. ويُعدّ توليفه مع السيكلوفسفاميد والميتوتريكسات، والذي يدعى التدبير CMF، المعالجة المعيارية الذهبية لكثير من النساء المصابات بسرطان الثدي الباكر أو المتقري.

المضادات الحيوية السامة للخلايا

CYTOTOXIC ANTIBIOTICS

تتداخل هذه المضادات الحيوية مع تخليق الدنا DNA أو الرنا RNA.

تنصص الأمثلة: البليوميسين bleomycin، والداكتينوميسين dactinomycin، والداونوروبوسين daunorubicin، والدوكسوروبيسين doxorubicin والإيروبيسين epirubicin (وقريه الميتوزانترون mitozantrone)، والإداروبيسين idarubicin، والبليكاميسين plicamycin (الميثراميسين mithramycin)، والميثوميسين mithomycin والستربتوزوتوسين streptozotocin (وغالباً ما يستخدم لعلاج أورام الجزر الخلوية البكرياسية).

تُثبط المضادات الحيوية السامة للخلايا نقي العظم، وتسبب ازعاجات معدية معوية والتهاب المعدة، والخاصة alopecia، واعتلال عضل القلب (الدانوروبوسين والدوكسوروبيسين) والتليف الرئوي والأطفاح الجلدية (بليوميسين). وتعتمد بعض هذه التأثيرات على الجرعة، وعلى سبيل المثال، اعتلال عضل القلب المُحرّض بالدوكسوروبيسين. أما التأثيرات الأخرى فقد تتقوى بمشاركة استخدام المعالجة بالتشعيع radiotherapy.

المعالجة الكيميائية في الممارسة السريرية Chemotherapy in clinical practice

استعمال الأدوية والحرث الخلوية الورمية

DRUG AND TUMOUR CELL KINETICS

تُظهر البيئة من الإبيضاض leukaemia عند الحيوانات

المخبرية ما يلي:

- أن زمن النفاذ يعلّق عكسياً بالعدد الأولي لخلايا الإبيضاض، أو بالعدد الباقي بعد المعالجة.
- إنَّ خلية الإبيضاض المفردة قادرة على التكاثر وقتل المضيف host فعلياً.

الأدوية السامة للخلايا Cytotoxic drugs تفعل ضد

جميع الخلايا المتكاثرة. وإن نقي العظم، والسطوح المخاطية (المعَى)، والجريبات الشعرية، والجهاز الشبكي البطاني، والخلايا الجنسية، جميعها تنقسم على نحو أسرع من سرطانات كثيرة ولذا تتضرر أيضاً بالأدوية السامة للخلايا، كما يظهر بحدوث الآثار الضائرة عند المرضى الخاضعين للمعالجة الكيميائية. وعلى نقيض ذلك، فإن السرطانات الدموية ومعظم الأورام الصلبة solid في الإنسان تنقسم ببطء وتشفى ببطء بسبب العوامل السامة للخلية، في حين يشفى نقي العظم والمعَى سريعاً. وقد استُعمل هذا الشفاء السريع للنسج في ابتكار مسافات المعالجة الكيميائية المتقطعة.

إن آليات الارتجاع feedback الطبيعي التي تتوسط نمو الخلية تُعدّ معيّنة في السرطان، فيستمر تكاثر الخلية بدون ضابط. تستمر خلايا السرطان بالتكاثر أُسيّاً exponentially في البداية. وقد تتضخّم السرطانات ذات أجزاء النمو المرتفعة high growth fractions (ومثال ذلك، الالبيضاءات الحادة، والأورام اللمفاوية المرتفعة الدرجة) على نحو مرئي بمعدل موقوت، ولكنها حساسة جداً أيضاً للمعالجة الكيميائية السامة للخلية. ويتباطئ معدل نمو الكثير من السرطانات في المراحل الأخيرة ويتناول رمن بضائع حجم السرطان بسبب عدة عوامل، يجعل معظمها السرطان المتقدم أقل حساسية للأدوية: زيادة زمن دوره الخلية (الانقسام).

- نقصان عدد الخلايا المنقسمة على نحو فعال، مع زيادة حالة الراحة (نقصان جزء (كسر) fraction النمو).
- زيادة موت الخلية ضمن السرطان بحسب عمرها.
- ازدحام الخلايا الزائد المؤدي إلى باحات من النخر وانعدام التوعية avascular يصعب نفاذية الأدوية.

لما كانت انتقائية الأدوية لخلايا السرطان منخفضة عموماً مقارنةً مع انتقائية الأدوية المضادة للميكروبات، فقد تكون هذه الانتقائية ملموسة في بعض الأورام مثل الورم اللمفاوي lymphoma، إذ يكون قتل الخلايا السرطانية ببعض الأدوية أكثر بحوالي 10000 مرة من قتل خلايا النقي. وإن تحطيم الخلية بواسطة الأدوية السامة للخلية يتبع حرث الرتبة الأولى، أي تقتل الجرعة المعطاة من الدواء (كسراً) fraction ثابتاً من الخلايا (لا عدداً ثابتاً) متعلقاً بعدد الخلايا الموجودة. وهكذا فالمعالجة التي تُقصّ مجموع الخلايا من 1000000 إلى 10000 (ضعف لوغاريتم الخلايا المقتولة) سوف تُقصّ خلايا التي مجموعها 100 إلى 1. وأكثر من ذلك، فإنّ الحساسية الكيميائية chemosensitivity غير متحاسة صمم السرطان بسبب الطفرات mutations العشوائية طالما أن الورم ينمو تكون الخلايا الباقية بعد الجرعات الأولى أمثلَ لمقاومة المعالجة. ولذا، فقد يمكن لتوليف combining عدة أدوية أن يكون أكثر فعالية مقارنةً مع إعطاء عامل مفرد، مع إعادة الإعطاء للحد من تحمل tolerance المريض.

يتأثر انتقاء الأدوية في توليف المعالجة الكيميائية بما يلي:

- انتقاء الأدوية التي تعمل على مقرات كيميائية حيوية مختلفة في الخلية.
- استعمال أدوية تهاجم الخلايا في أطوار مختلفة من دورة النمو (انظر الشكل 130).
- الرغبة في حصول تزامن مع دورة الخلية لإبحاز قتل أعظمي للخلايا. فمثلاً، تُقتل الخلايا أو توقّف أثناء الانقسام الثنائي بواسطة الفينكريستين ومن ثم يُسحب. فتدخل الخلايا بعد ذلك دورة تكاثر جديدة أكثر أو أقل تزامناً، وعندما يُعرف أن معظم الخلايا في طور حساس لدواء نوعي على مدا

الطور الحصوصي، ومثال ذلك، الميثوتريكسات أو السيتارابين cytarabine، فإنه يستنتج ما يلي:

• الافتقار للبيئة على المقاومة المتصلبة (انظر أدناه).

• عدم تراكم شاكلات profiles الآثار الصائرة.

• البيئة التحريية عن النجاعة ضد نمط ورمي خاص.

يجب مراعاة الحرائك الدوائية فيما يتعلق بحرائك الخلية cell kinetics وإعطائها أهمية عظيمة، إذ تُبَدَّل المعالجة فعالية الخلايا الخبيثة malignant والسوية.

مقاومة الأدوية DRUGS RESISTANCE

قد توجد المقاومة تجاه دواء المعالجة الكيميائية منذ البداية (المقاومة الأولية)، أو قد تتطور مع تواتر التعرض للدواء (مقاومة مكتسبة). تُحَدِّد السمية من زيادة مقدار الجرعات، ومثال ذلك، سمية نقي العظم، والتي قد تكون غير مُحْتَمَلَة tolerant. لذا يُعَدُّ توليف المعالجة الكيميائية أكثر استخداماً كمشكلة للتغلب على مشكلات المقاومة التي تسبب عدم استحابة الورم.

لا تُعَدُّ المقاومة الدوائية المتعددة Multiple drug resistance (MDR) في السرطان نادرة. فهي أكثر تواتراً بسبب زيادة تعبير expression مضخة دَقِّ الغشائية المعتمدة على ثلاثي فسفات الأدينوزين ATP التي تدعى البروتين السكري P- (Pgp)، وهو فرد في صنف من البروتينات الغشائية التي تدعى طائفة العُلْبِيَّة cassette المرتبطة بنثلاثي فسفات الأدينوزين ATP. تُعَدُّ Pgp آلية للحماية تمنعها كثير من الخلايا الطبيعية ضد الديدمانات toxins البيئية ذات النوعية الواسعة تجاه المركبات الكارهة للماء hydrophobic. إنَّ الخلايا ذات العمر الطويل كاختلايا الجذعية stem cells المكثَّرة للدم، وخلايا سطوح الإطراح مثل الخلايا الكبدية الصفراوية، وخلايا الأنبوب الكلوي الداني proximal والأمعاء وخلايا العائق الدموي الدماغية، جميعها ذات تعبير expression مرتفع نحو Pgp، ومن الواضح أنَّ هذا البروتين هو آلية حماية هامة لكل الخلايا الفردية وللأعضاء organisms أيضاً. ويمكن إحصاء Pgp بعدة عوامل تتضمن

كابنات المناعة immunosuppressants (السيكلوسبورين cyclosporin) وعصارات قنوات الكالسيوم (الفرايبيل والنيفيديين). تُوضَّح ظاهرة المقاومة الدوائية المتعددة MDR أسلوب تطوير الخلايا الورقية لآليات الخلايا الطبيعية وطريقة تعزيز تأثيرات المعالجة الكيميائية وأسلوب إعادة دورات المعالجة الكيميائية مختار مجموعة من الخلايا التي تُطَوَّر آليات البقاء في ورم النقي myeloma مثلاً تكون بروتينات المقاومة الدوائية المتعددة MDR موحدة عند التشخيص ولكنها تصبح شائعة عند ترقي المرض.

وتتباين الأدوية السامة للحلية في قدرتها على تنبيه البروتين السكري P- وبعضها لا يُحَرِّض هذا النمط من المقاومة مثل السيكلاتين.

لا بدَّ من إعطاء الجرعات المثلى من المعالجة الكيميائية بغرض تجنب صخرة مقاومتها في الأورام التي يمكن تحقيق شفاؤها بالمعالجة الكيميائية (ابيضاض الأرومات اللمفاوية lymphoblastic leukaemia الحاد في الطفولة، لغومة هودجكين، الكارسينوما المشيمائية choriocarcinoma)

تحسين نجاعة المعالجة الكيميائية

IMPROVE EFFICACY OF CHEMOTHERAPY

جرى تبني طرق متنوعة بغرض الحصول على انتقائية عظمى في قتل خلايا السرطان مع الحدَّ من الإضرار بالعضيف، ومع التطلع إلى توسيع النُسَب العلاجي الضيق للعوامل السامة للحلية.

• إعطاء الأدوية ناحياً regional (كمقابل للإعطاء المجموعي): في القرب intrathecal، وإرواء داخل الشريان الكبدي.

• الإتياء الناحي regional للدواء بالمُستَحْضَر المُعَدَّل مثل Caelyx وهو مستحضر يتضمن تراكم مرتفعة من الدوكسوروبيسين doxorubicin المُعَلَّف بالجسيمات الشحمية liposomes.

• المعالجة الكيميائية بجرعة كبيرة مستأصلة لنقي العظم والتي يمكن إعطاؤها عندما تُقَطَّف الخلايا الجذعية stem cells قُبيل التعرُّض للدواء ومن ثم تُعاد للمريض عند إكمال المعالجة.

بكونها مزعجة مع أي تدبير صارم مُتَّخَذ.

الغثيان والقيء Nausea and vomiting يُعَدَّان شائعان وقد يكونان وخيمان جداً ومُطَوِّلان ويجعلان المرضى يرفضون المعالجة. ويُعَدُّ التدبير الفعال هاماً جداً. قد يكون القيء عاجلاً، وغالباً ما يبدأ في خلال 1-5 ساعات، أو قد يتأخَّر، ويدوم لعدة أيام بحسب العامل العلاجي. ولما كان إحداث القيء يمكن التكهُّن به كثيراً، فمن الممكن اتِّخاذ الفعل الوقائي.

تُعَدُّ المناهضات التنافسية لمستقبلات السيروتونين (5-HT) (الأندوسيترون ondansetron) وعلى مستقبلات الدوبامين D2 (الميتوكلوبراميد metoclopramide) من الأدوية الفعَّالة. ويمكن استخدامها بالتوليف مع البنزوديازيبين benzodiazepine (يُعَدُّ القلق عاملاً رئيسياً في تعزيز القيء emesis عندما يعرف المريض باحتمال حدوثه، كما هو الحال مع السيسبلاين cisplatin)، أو مع الديقساميثازون dexamethasone، الذي ينفعُ بآليةٍ بحولة. وتتضمَّن العوامل الفعَّالة الأخرى البروكوربيرازين prochlorperazine، والداميريدين domperidone، والنايلون idone، والنايلون nabilone.

وغالباً ما تكون التوليفات، ومثال ذلك، البنزوديازيبين مع الديقساميثازون مع محصر لمستقبلات 5-HT (الأوندانسيترون) أو لمستقبلات الدوبامين (الميتوكلوبراميد) أكثر فعاليةً من الدواء المفرد.

يُختار طرق الإعطاء بحسب نصائح الإحساس العام، ومثال ذلك، يمكن أن تكون الوقاية وريدياً أو بالفم، ولكن، عندما يحدث القيء تناح الحقنات injections والتحاميل.

تثبيط نقي العظم Bone marrow suppression يُعَدُّ العامل الأهم والمُحدِّد بالجرعة dose-limiting للأدوية السامة للخلية. ولا بدَّ من رصد الدم المتكرَّر وقد يَحتاج إلى نقل أحد العناصر المتكررة في الدم أو جميعها، ومثال ذلك، نقل الصفيفحات من أجل النزف بسبب قلة الصفيفحات thrombocytopenic أو حين يهبط عدد الصفيفحات لأقل من 10×10^9 /لتر. إنَّ عوامل نمو الخلية، ومثال ذلك، العامل المنبه لمستعمرات المُحيَّات الطبيعي (فيلغراستيم filgrastim)، فعَّالةٌ في قلة العدلات neutropenia.

• وجود النظم اليوماوي circadian في استقلاب الخلية وتكاثرها وتختلف نظم حلايا الإيضاخ عن نظم الكريات البيض الطبيعية. وتزايد اليَنَّة على أن التوقيت اليومي لإعطاء المعالجة يؤثر على النتيجة؛ فمثلاً، تُعَدُّ المحافظة على المعالجة الكيميائية لبعض الإيضاخات leukaemias أكثر فعاليةً عندما تعطى مساءً (تخوير موقوت chronomodulation).

• عادةً ما يكون مجموع الخلايا المتكاثرة صغيراً في الأورام الصلبة الضخمة. وقد يكون من الأفضل نزعها بالجراحة (نزع حجمي/كُتلي debulked) وإن لم يكن كاملاً، ومعالجة ما يبقى بالأدوية السامة للخلية.

الآثار الضائرة للمعالجة الكيميائية

ADVERSE EFFECTS OF CHEMOTHERAPY

تتظاهر الآثار الضائرة الرئيسية (انظر الجدول 3.30)

بحسب ما يلي:

- الغثيان والقيء.
 - نقي العظم والحاجز الشبكي اللعفاوي lymphoreticular قلة الكريات الشاملة pancytopenia وكبت المناعة immuno-suppression (تثبيط المناعة المتواسطة بالضدَّ antibody والمتواسطة بالخلية)، مما يؤدي لعدوى ميكروبية انتهازية.
 - ظهارة المعى والسطوح المخاطية الأخرى: الإسهال، وقرحات الفم.
 - الشعر: الثعلبة (حاصة) alopecia بسبب التأثير على بصلة الشعرة (تشفى بعد إيقاف المعالجة بخوالي 2-6 أشهر)؛ تُساعد الوقاية بخفض حرارة القوره scalp مع أدوية معينة، مثل الفينديزين vandesine.
 - تأجيل ترميم الجرح.
 - السمية الموضوعية إذا حدث التسرُّب extravasation.
 - التضرر النوعي لبعض الأعضاء.
 - الخلايا الجنسية والإنجاب: العقم sterility، تكوين المسوخ teratogenesis، وحدوث الطفرات mutagenicity.
 - الحَبَّات الأخرى Second malignancies.
- تحدث الأمور الستة الأولى عاجلاً أو في أمد قصير وتوسِّم

الجدول 3.30: الآثار الصائرة لبعض الأدوية السامة للخلايا، والمزمنات والعوامل البيولوجية (أنتج هذا الجدول واعتمد من رسالة طبية عن الأدوية والمداواة، نيويورك).

الدواء	التأثيرات المحدودة بالجرعة مطبوعة بحرف ثخين أسود	السمية الحادة	السمية الأجلة
المراحل السامة للخلايا أسبرجيناز Asparaginase	غثيان وقيء؛ حمى، مصات chills؛ صداع؛ فرط حساسية؛ تأق؛ ألم بطن؛ فرط سكر الدم	خود (تثبيد) الجهاز العصبي المركزي أو فرط الاستثارة hyperexcitability؛ التهاب السكرى؛ التهاب الحاد؛ عيوب في التحرش؛ الحثارة؛ ضرر كلوي؛ ضرر كلوي	
بيوميسين Bleomycin	غثيان وقيء؛ حمى؛ تأق وتفاعلات أرجفة أخرى؛ التهاب الوريد phlebitis عند مقر الحقن	التهاب الرئة والتليف الرئوي؛ ضفح وفرط تصبُّغ؛ التهاب الفم؛ stomatitis؛ تعلبه alopecia؛ طاهرة رينو Raynaud's phenomenon؛ ورم حبيبي مُحَوَّف (متكثف)؛ التهاب اللسان؛ النزوي	
بوسولفان Busulfan	غثيان وقيء؛ نادراً؛ إسهال	تنشط نقي العظم؛ ارتشاحات رئوية وتليف؛ ثعلبة؛ تنذّي الذِّكر؛ فشل المبيض؛ فرط تصبُّغ؛ فقد الطاف؛ ابيضاض؛ رتجات صبغية chromo-somal aberration؛ الساد cataracts؛ التهاب الكبد؛ النوبات seizures وداء الانسداد الوريدي veno-occlusive disease بالجرعات الكبيرة	
كاربوبلاتين Carboplatin	غثيان وقيء	تنشط نقي العظم؛ اعتلال الأعصاب المحيطة (عمر شائع)؛ فقد السَّمْع؛ غمى قشري cortical blindness عابر؛ فقر دم انحلاي	
كارموستين Carmustine	غثيان وقيء؛ التهاب الوريد الموضعي	قلة الكريات البيض الآجلة وقلة الصفيحات (قد تطول)؛ تليف رئوي (قد يكون متعذر العكس)؛ ضرر كلوي مؤجل؛ ضرر كلوي عكوس؛ ابيضاض؛ إفقار عصلة القلب	
كلورامبوسيل Chlorambucil	غثيان وقيء؛ نوبات seizures	خود نقي العظم؛ ارتشاحات رئوية وتليف؛ ابيضاض؛ سمية كبدية؛ عقم ضَرَر كلوي؛ سمية سمعية؛ خود نقي العظم؛ انحلال دم؛ نقص معزوم الدم؛ اعتلال الأعصاب المحيطة؛ نقص كالسيوم الدم؛ نقص بوتاسيوم الدم؛ داء رينو	
سيسبلاتين Cisplatin	غثيان وقيء؛ إسهال؛ تفاعلات تأقية.	Raynaud's disease؛ عقم؛ تكوين المسخية teratogenesis؛ نقص فسفات الدم؛ فرط حمض البول في الدم hyperuricaemia	
سيكلوفسفاميد Cyclophosphamide	غثيان وقيء؛ فرط تحسس من المط 1 (شبيه التاق anaphylactoid)؛ حرق الوجه facial burning مع الإعطاء الوريدي، ضبابية الإنصار؛ visual blurring.	خود نقي العظم؛ ثعلبة؛ التهاب اللثة الثوري؛ عقم (قد يكون مؤقتاً)؛ ارتشاحات رئوية وتليف pulmonary infiltrates and fibrosis؛ نقص صوديوم الدم hyponatremia؛ ابيضاض؛ سرطان المثانة؛ فرار المرمون المضاد للإدرار غير الملزم؛ سمية قلبية	
سيتارابين Cytarabine	غثيان وقيء؛ سهال تأق anaphylaxis؛ ضائقة تنفسية فجائية بالجرعات الكبيرة.	خود نقي العظم؛ التهاب الملتحمة conjunctivitis؛ داء الأرومات الصحية megaloblastosis؛ تقرُّح الفم؛ ضرر كلوي؛ حمى؛ وذمة رئوية وسمية عصبية مركزية وهيمولية بالجرعات العالية؛ انحلال الرِّبيدات rhabdomyolysis؛ التهاب النكرياس عندما يستخدم مع لأسبرجيناز؛ طفح rash	
داركازين Dacarbazine	غثيان وقيء؛ إسهال؛ تأق؛ ألم عند الإعطاء	خود نقي العظم؛ ثعلبة؛ متلازمة شبيهة بأسرلة fluplike syndrome؛ خجل كلوي؛ بحر كند؛ تَرَدُّد الوجه facial flushing؛ مَدَل paraesthesiae؛ تحسس ضوئي photosensitivity؛ طفح شوي urticaria rash	
داكتيوميسين Dactinomycin	غثيان وقيء؛ سمية كبدية مع حَبَب ascites؛ إسهال؛ بصور نسيجي موضعي وخيم ونخر مع سَرَب textavasation؛ تفاعل تأقي.	التهاب الفم stomatitis؛ تقرُّح الفم؛ خود نقي العظم؛ التهاب جريبات حاصي alopecia folliculitis؛ التهاب الجلد في اساحات المُشَعَّة سابقاً	

داونوروبيسين Daunorubicin	غثيان وقيء؛ إسهال؛ احمرار البول (خويلة الدم)؛ تضرب وعثر سيجي موسمي وعيم مع تسرب. تبدلات عابرة في مخطط كهربية القلب ECG؛ تفاعل شبيه التاق anaphylactoid reaction	خود نقي العظم؛ سمية قلبية؛ (قد تتأجل إلى سنوات)؛ التهاب الغم؛ قهم anorexia؛ إسهال؛ حمى ونمضات schills؛ التهاب الجلد dermatitis في المساحات المشعقة سابقاً؛ وتصبغ الجلد والأظفار؛ غمض ضوئي
دوستاكسيل Docetaxel	غثيان وقيء؛ تفاعلات فرط تحسس	خود نقي العظم؛ احتباس السوائل؛ اعتلال الأعصاب المحيطية؛ ثعلبة؛ آلام المفاصل arthralgias؛ آلام العضلات سمية قلبية؛ اضطرابات معدية معوية خفيفة؛ التهاب المخاطية mucositis
دوكسوروبيسين Doxorubicin	غثيان وقيء؛ احمرار البول (ليست بيلة الدم)؛ تضرب وعثر السطح الموضعية الوخيم وتسربها؛ إسهال؛ حمى؛ تبدلات عابرة في مخطط القلب الكهربي ECG؛ اضطراب نظم بطنسي؛ تناس شبيه التاق	خود نقي العظم؛ سمية قلبية (قد تتأجل إلى سنوات)؛ ثعلبة؛ التهاب الغم؛ قهم أي فقد الشهية؛ التهاب المسحمة؛ تصبغ طرفي (الأطراف extremities)؛ التهاب الجلد في المساحات المشعقة سابقاً؛ فرط حمض يوريك الدم
إتوبوسيد Etoposide	غثيان وقيء؛ إسهال؛ حمى؛ نقص الضغط؛ تفاعلات شبيه تأقية؛ التهاب الوريد عند مفرق التسريب.	خود نقي العظم؛ أظماخ؛ ثعلبة؛ اعتلال الأعصاب المحيطية؛ التهاب المخاطية mucositis؛ ضرر الكبد بالجرعات الكبيرة أيضاً
فلودورابين Fludarabine	غثيان وقيء	خود نقي العظم؛ تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي؛ اضطرابات الرؤية صرر كلوي مع الجرعات الأكثر ارتشاحات رئوية، متلازمة انحلال الورم tumour lysis syndrome (كبت ماعة شديد)
5-فلورو يوراسيل	غثيان وقيء؛ إسهال؛ تفاعل فرط التحسس.	قرحات فموية ومعدية معوية؛ خود نقي العظم؛ إسهال؛ عيوب عصبية؛ عادةً مخيحية cerebellar؛ اضطرابات نظم القلب؛ الذبحة الصدرية؛ ثعلبة؛ فرط التنشع؛ احمرار وكلل إحساس راحي - ألمحصى؛ التهاب الملتحمة؛ فشل القلب؛ النوب seizures
جيمسيتابين Gemcitabine	غثيان وقيء خفيف؛ تفاعلات أرجية.	خود نقي العظم؛ ويصعب الصفيفحات خصوصاً؛ طفح؛ احتباس السوائل؛ وذمة
هيدروكسي يوريا (هيدروكس كارباميد)	غثيان وقيء؛ تفاعلات أرجية تجاه صناع التاوترازين Tratrazine dye (مثل الموجود في المستحضرات الطبية)	خود نقي العظم؛ التهاب الغم؛ عسر البول dysuria؛ ثعلبة؛ اضطرابات عصبية نادرة؛ ارتشاحات رئوية
إيداروبيسين Idarubicin	غثيان وقيء؛ تضرب سيجي مع تسرب extravasation	خود نقي العظم؛ ثعلبة؛ التهاب غم؛ سمية عضلة قلبية؛ إسهال
إيفوسغاميد Ifosagamide	غثيان وقيء؛ تقيط confusion؛ سبات/ع.ر.ة coma؛ سمية كلوية؛ حاس استقلابي ومتلازمة فامكوسي الكلوية renal Fanconi's syndrome؛ سمية قلبية بالجرعات العالية	خود نقي العظم؛ التهاب المثانة السري (وبقي منه بالاستخدام المتراكم للسيرامع meana)؛ ثعلبة؛ إفرار عير سلام للهرمون اسناد للإندرو ADH سمية عصبية (وسس somnolence، هلسة، صباية الإبصار، السبات coma
إيرينوتيكان Irinotecan	غثيان وقيء؛ متلازمة الكوليزجية؛ تفاعلات فرط التحسس؛ التاق؛ الإسهال.	خود نقي العظم؛ الإسهال؛ التهاب القولون colitis؛ علوص ileus؛ ثعلبة؛ خلل كلوي؛ ماسح teratogenic
لوموستين Lomustine	غثيان وقيء	قلة الكريات البيض المؤجلة (أسابيع) وقلة الصفيفحات (قد تطول)؛ ارتفع عاير في فعالية التراس أميار؛ تفاعلات عصبية؛ تليف وتوى؛ صرد كلوي؛ ايصاص

تابع الجدول 3.30

ميلفالن Melphalan	عُثَيان ضعيف؛ تفاعلات فرط التحسس.	خود نقي العظم (ولاسيما الصفائح)؛ ارتشاحات رئوية وتليف؛ صَهَي amenorrhoea؛ عقم؛ ابيضاض
ميتوتريكسات Methotrexate	غشيان وفيء؛ إسهال؛ الحصى؛ التاق؛ نخر كبدى.	تقرُّح قموى، ومعدى، معوى؛ وقد يحدث انثقاب perforation؛ خود نقي العظم؛ سمية كبدية والتشمع cirrhosis؛ سمية كلوية؛ ارتشاحات رئوية وتليف؛ تملخل العظم osteoporosis؛ التهاب؛ لمتحملة؛ ثعلبة؛ مرع التصبُع depigmentation؛ اضطرابات وظيفة الحيض menstrual؛ اعتلال الدماغ teratogenesis؛ عقم infertility؛ لِمَمَرِيَّة؛ الإِسْحاح
ميتوميسين Mitomycin	عُثَيان وفيء؛ عَر سيجى؛ المَسَى.	خود نقي العظم (جراكمى)؛ التهاب دم؛ ثعلبة؛ سمية رئوية سادة؛ تليف رئوى؛ سمية كبدية؛ سمية كلوية؛ صَهَي amenorrhoea؛ متلازمة انحلال الدم اليوريمية haemolytic-uraemic syndrome؛ تكلس المثانة bladder calcification (مع الإعطاء داخل المثانة)
ميتوكسانترون Mitoxantrone	اصطبَاغ البول بالأررق - الأَحْضَر؛ صُلْبَة sclera زرقاء؛ عَصْرَاء؛ عُثَيان وفيء؛ التهاب القم؛ حُمى؛ التهاب الوريد.	خود نقي العظم؛ سمية قلبية؛ ثعلبة؛ بياض الشعر؛ آفات جلدية؛ صَرَر كبدى؛ فش كلوى؛ نخر وتسرُّم extravasation necrosis
موستين Mustine (كلورمئين chlomathine)	عُثَيان وفيء؛ تفاعل موضعى و التهاب وريد	خود نقي العظم؛ ثعلبة؛ إسهال؛ قرحات دموية؛ ابيضاض؛ الصمى teratogenic؛ عقم؛ فرط حمص يوريك الدم؛ ماسخ
أكسالبلاتين Oxaliplatin	عُثَيان وفيء؛ كَلَل إحساس بلعومى حنجري؛ تفاعل أُرْجِي	خود نقي العظم؛ إسهال؛ التهاب المخاطية؛ شدودات وطية الكبد؛ اعتلال الأعصاب المحيطية الحسية؛ كَلَل الإحساس بالبرد؛ حَلَل كلوى؛ حُمى؛ ثعلبة
باكيتاكسيل Paclitaxel	التاق؛ انقطاع النَّفَس dyspnoea؛ نقص ضغط الدم، وذمة وعائية، الشرى (ربما بسبب السَّوَّاح).	خود نقي العظم؛ اعتلال الأعصاب المحيطية؛ ثعلبة؛ آلام المفاصل؛ آلام عضلية؛ سمية قلبية؛ اضطرابات معدية معوية خفيفة؛ التهاب المخاطية
بروكاربازين Procarbazine	عُثَيان وفيء؛ خود الجهاز العصبي المركزي CNS depression تأثير مشابه - للديسوفيرام disulfiram مع الكحول؛ تفاعلات صائرة عوْذَجِيَّة (مُطْعِمَة) لِنُط أكسيد أحادية الأمين MAO.	خود نقي العظم؛ التهاب الدم؛ اعتلال الأعصاب المحيطية؛ التهاب الرئة؛ ابيضاض
ستربتوزوتوسين Streptozotocin	عُثَيان وفيء؛ ألم موضعى.	تَضَرُّر كلوى؛ نقص سكر الدم؛ وفرط سكر الدم؛ تضرر الكبد؛ إسهال؛ خود نقي العظم (عَر شائع)؛ حُمى؛ كثرة اليوزيمات eosinophilia؛ البوالة التَفْهَة nephrogenic diabetes insipidus
توبوتيكان Topotecan	عُثَيان وفيء.	خود نقي العظم؛ ثعلبة؛ طمَح؛ انقطاع النَّفَس dyspnoea؛ صداع؛ مَدَل (مصاد الحس) paresthesia زيادة عابرة في إنزيمات الكبد.
فينبلاستين Viblastine	عُثَيان وفيء؛ تفاعل موضعى و التهاب وريد مع تَصَرُّب.	خود نقي العظم؛ ثعلبة؛ التهاب الدم؛ قَصَان المُعَكَّس الورتى العميق؛ ألم الفك jaw pain؛ ألم عضلى؛ شَللي paralytic ileus
فينكريستين Vincristine	صَرَر سيجى مع تَصَرُّب	اعتلال الأعصاب المحيطية؛ ثعلبة؛ خود نقي عظم حفيف؛ إسهال؛ عِلْوص شَللي paralytic ileus؛ ألم الفك jaw pain؛ الإفْرَز غير الملائم للهرمون
فينورلوبين Vinorelbine	عُثَيان وفيء.	اضداد للإدرار ADH؛ ضمور بصري optic atrophy
الهرمونات Hormones	نَعْلَس drowsiness؛ عُثَيان؛ دَوْعَة؛ طمَح	خود نقي العظم
أمينوغلوتيثيميد Aminoglutethimide		نقص نشاط الدَّرَق (نادراً)؛ خود نقي العظم؛ حُمى؛ نقص ضغط الدم؛ تذكير masculinisation

تابع الجدول 3.30

Fluoramide عوريريلين Goserelin	غثيان؛ إسهال زيادة عابرة في ألم العظم واستداد الاحليل urethral عند المصابين بسرطان البروستاتة النقيلي metastatic hot يبلغ ساخن flushes.	تثدي الذكور؛ سمية كبدية عادة؛ ضمور خصوي؛ تثدي الذكور
Leuprolerin (مضاهي للهرمون المطلق للموتن (LHRH analogue) أستينات الميوكسي بروجسترون Medroxyprogesterone acetate تاموكسيفين Tamoxifen	زيادة عابرة في ألم العظم واستداد الخالب ureteral obstruction يبلغ ساخن hot flushes. غثيان؛ شرى؛ صداع؛ تعب fatigue	عادة؛ ضمور خصوي؛ تثدي الذكور؛ ودمة محيطية تبدلات حيضية؛ تثدي الذكور؛ تبيعات ساخنة؛ زيادة الوزن؛ الشعراية hirsutism؛ أرق insomina؛ تعب fatigue؛ اكتئاب؛ ودمة؛ وزيادة وزن؛ التهاب الوريد الخثري thrombophlebitis وانصمام خثري؛خراج عقيم sterile abscess. برف وحبج مهبل؛ طفح؛ قلة الصمغيات؛ ودمة محيطية؛ اكتئاب؛ دوخة؛ صداع؛ نقصان حدة البصر؛ تبدلات قرنية corneal؛ اعتلال الشبكية retinopathy؛ التهاب الأوعية القروى purpuric؛ انصمام خثري؛ سرطان بطانة الرحم endometrial
العوامل البيولوجية Biological agents BGC (عصيات كائيت - غيران)	تقيح المثانة؛ غثيان وقيء؛ حمى؛ انتان sepsis	التهاب الحويصة والكلى الحبيبي Granulomatous, pyelonephritis؛ استداد الاحليل urethral obstruction؛ التهاب التورخ epididymitis؛ خراج كلوي renal abscess
تراستوزوماب Trastuzumab (Herceptin) الانترفيرون ألفا Interferon alpha الاسترلوكين-2 (Interleukin-2)	الحمى؛ نفضات chills؛ غثيان وقيء؛ ألم؛ فرط تحسس وتفاعلات رئوية حمى؛ نفضات chills؛ آلام عضلية؛ تعب؛ صداع؛ آلام مفاصلية؛ نقص ضغط الدم. أحمى؛ احتباس السوائل؛ نقص ضغط الدم؛ ضائقة تنفسية؛ فقر دم، قلة الصمغيات؛ غثيان وقيء؛ إسهال، ملازمة التسرب الشعري capillary، سمية كلوية، سمية عضلة القلب، سمية كبدية، الحماى العقدة erythema nodosum، عيوب في سحاب الجلد، neutrophil chemotactic.	حمود نقي العظم؛ اعتلال عضلة القلب؛ خلل وظيفة البطين؛ فشل القلب الاحتقاني؛ الإسهال حمود نقي العظم؛ قهم (قلة الشهية) anorexia؛ قلة العدلات neutropenia؛ فقر الدم؛ تخليط confusion؛ اكتئاب؛ سمية كلوية؛ سمية كبدية؛ ودمة وجع ومحيطية؛ اضطرابات نظم القلب اضطرابات عصبية عسية؛ نقص نشاط الدرق hypothyroidism؛ متلازمة كلوية؛ اعتلال دماغي أبيض - leucoencephalo pathy حاد؛ اعتلال الصغرة العضدية؛ انثقاب الأمعاء bowel perforation
إزوترتينوين Isotretinoin	تعب؛ صداع؛ غثيان وقيء؛ حكة pruritus	ماسخ teratogen؛ التهاب الشفة cheilitis؛ جفاف الفم xerostomia؛ طفح؛ التهاب اللثة ونقيح العنق؛ قهم anorexia؛ فرط غليسيريدات الدم الثلاثية hypertriglyceridaemia؛ ورم كاذب عي pseudotumor cerebri
أكتريوتيد Octreotide ريتوكسيماب Rituximab	غثيان وقيء؛ إسهال حمى؛ نفضات chills؛ رعشات rigors؛ نقص ضغط الدم؛ تشنج قصبات.	إسهال دهني Steatorrhea؛ حصيات صفراوية حمود نقي العظم؛ ودمة وعالية؛ نأريث الدبحة أو اضطراب النظم في وجود مرض قبي سابق

إنتان الدم Septicaemia غالباً ما يكون عدوى انتهازية بوساطة جراثيم سلبية الغرام من المبيت flora الذاتي للمريض ومثال ذلك، من المعوي، التي تتأذى بالأدوية. وغالباً ما تستخدم وقاية ومعالجة بتوليف مضادات ميكروبية قوية جداً. تُعدّ العدوى الفيروسية (الهربس النطاقي herpes zoster)، والفطر fungus (المبيضة candida) والأوالي protozoa (التهاب الرئوي الكيسي pneumocystic) بارزة للعيان. تتطلب الحُمى عند المريض الخاضع لهذه المعالجة جمع العينات من أجل الدراسات الميكروبيولوجية والمعالجة الإسعافية.

الاستجابات المناعية Immune responses. يمكن لمعالجة الكيميائية القوية والمطوّلة أن تُعَلِّب بالاستجابة المناعية للمرضى لمدة 3 سنوات بعد إيقاف المعالجة. وإنّ مضاهات البورين (مثل الفلودارابين fludarabine)، والجرعة المرتفعة من المعالجة الكيميائية التشعيعية chemoradiotherapy وزرع نقي العظم الخيفي allogeneic تُنتج كُتلاً مناعياً شديداً مع اختطار هام بالعدوى الانتهازية (مثل الهربس النطاقي herpes zoster، والالتهاب الرئوي بالكيسة الجوحوة Pneumocystis carinii pneumonia) وداء الطُعْم مقابل الثوي graft-versus-host disease من فريق ثالث عقب نقل الدم غير المُشعَّع. ويمنع استخدام النقاحات الحية.

اختلايا التناسلية والإنجاب Gonadal cells and reproduction. قد يحدث العقم، تعني التأثيرات التطورية mutagenic للأدوية المضادة للسرطان أنه ينبغي تجنب الإنجاب أثناء المعالجة وبعد شهور منها ولكن يمكن للرجال والنساء أن ينجبوا أثناء حضورهن للمعالجة الكيميائية). وعندما يمكن للمعالجة أن تسبب عقماً دائماً، يُمنح الرجال تسهيلات التخزين المُسبق للنطاف. يُعد حفظ النسيج المبيضي بالبُرودة عملياً أيضاً الآن. إن معظم الأدوية السامة للخلايا ماسخة teratogenic ولا يتوجب استعمالها أثناء الحمل. ويتبغي إساءة نصيحة منع الحمل قبل البدء بالمعالجة الكيميائية للسرطان.

الإعتلال الكلوي باليوروات Urate nephropathy. يطلق التحطيم السريع للخلايا الخبيثة البورينات purines والبيريميدينات pyrimidines التي تتحوّل إلى حمض اليوريك

وقد تُتبلّور crystallize في الأنبوب الكلوي وتسبب (الاعتلال الكلوي باليوروات). ولا يحدث هذا عملياً إلا عند وجود كتلة خلوية ضخمة وعندما يكون الورم حساساً جداً للأدوية، ومثال ذلك، الإبيصاصات الحادة والمفومات (الأورام اللحمية) المرتفعة الدرجة. وإن تناول السوائل بكثرة، وقلونة البول واستخدام الألوپورينول allopurinol (الفصل 15) أثناء المراحل الباكرة من المعالجة الكيميائية يقي من هذه النتيجة.

السرطنة (الخلايا الثانوية) Carcinogenicit (Second malignancies). إنّ العديد من الأدوية السامة للخلايا مسرطن، قد يشفى المريض من المرض الأولي فقط ليخضع لسرطان آخر محرض بالمعالجة بعد 5 - 20 عاماً. ولم يُبتَ حتى الآن ما إذا كان هذا بسبب التأثير المُطفر mutagenic، أو كبت المناعة، أو بكلّ منهما. وقد أدبّت العوامل المؤلدة خصوصاً، وكذلك بعض مضادات الاستقلاب أيضاً (مركبتوبورين) والمضادات الحيوية السامة للخلية (دوكسوروبيسين doxorubicin). قد يكون الإختطار كبيراً بمقدار 10 - 20 ضعفاً ما يحدث للأشخاص غير المُعرّضين وتتشبّه هذه السرطانات الالبيصاص، والمفومة والسرطنة الوسفية squamous caecinoma.

تُمدّد الحياة على نحو كبير بوساطة المعالجة الكيميائية في لقصومة هودجكين، خلافاً لسرطان المبيض؛ تكون هذه المظاهر ببساطة ذات صلة بقبول اختطار الأورام الثانية (الثانوية).

المخاطر على هيئة (كادر) المستشفى التي تقوم

بإيداء العوامل السامة للخلايا

HAZARDS TO STAFF HANDLING CYTOTOXIC AGENTIS

وَجَدَ أن بول بعض الممرضات والصيادلة الذين يُحضرون الأدوية المضادة للسرطان للتسريب والحقن يحتوي هذه الأدوية إلى مدى قد يكون أحياناً مُطفرّاً mutagenic للجراثيم. وقد زال التلوث عندما توقف هؤلاء عن إيذاء هذه الأدوية handling. يُمكن افتراض أن امتصاص مقادير قليلة من هذه الأدوية يُعدّ ضاراً (تطفر mutagenesis، سرطنة). يحدث التلوث من إراقة أو تناثر الأدوية وعدم الحرص في

التداول الصمّاوي، لأول مرة عام 1895 عندما تواجّه جراح اسكتلندي مع امرأة عمرها 33 عاماً مصابة بسرطان ثدي متقدّم.

"كان يتوجب على زوجها وعليها أن يدركا إمكانية إجراء عملية إزالة البوقين fallopian tubes والمبيض ovaries. وقد جرى توصيح طبيعة العملية على نحو كامل لهما، ولما كانت عملية تجريبية مخضّة أيضاً... وقد وافقت في الحال... لقد عرّفت وشعرت أن حالتها متهوكة منها لقد اختفت جميع آثار مرضها السرطاني السابق (بعد ثمانية شهور من العملية). (وبعد معالجة حالتين إضافيتين استنتج الجراح أنه ربما يوجد تأثيرات مبيضة في سرطان الثدي وأضاف) سواء أكان (هذا) مقبولا أم لا، فأنا متأكد بكوسي بريقاً من العمل على نحو طائش أو متهور⁷.

لقد اعتمدت المعالجة على سبب حقيقي. لقد وافق المؤلف قبل 20 عاماً على العناية بمالك أرض اسكتلندي "مصاباً بعقله". فكانت واجباته مثيرة في بعض الأوقات، ولكنها غير شاقّة، فكان لديه الوقت والاهتمام لمشاهدة فطام الخراف في مزرعة عليّة، فلاحظ تشابهاً كبيراً بين تكاثر الخلايا الظهارية لقنوات نقل اللبن milk ducts في الإرضاع وفي السرطان؛ فتعلّم أن بعض المزارعين مارسوا استئصال المبيض oophorectomy لإطالة إرضاع الأبقار؛ فامتلك فكرة احتمال كون سرطان الثدي ناتجاً عن تنبيه مبيضي شاذ وأن إزالة المبيضين قد يكون لها تأثيرات علاجية على سرطان السبيل التناسلي genital tract.

لوحظ في عام 1941⁸. أن سرطان البروستاتة مع النقائل metastases قد ساء بالأندروجين androgen وتحسّن بالإستروجين oestrogen (ستيلبوسترول stilboestrol). أن فعالية هذا السرطان قابلة للملاحظة سريعاً، لأنّ تركيز المستضد النوعي البروستاتي prostate-specific antigen (PSA) البلازمي يُؤفّر واسمة marker يعول عليها. ويُعدّ توافّر الوسائل العلاجية التي يعول عليها حاسماً لاستعمال الأدوية في السرطان.

الإيداء مع الحقن syringes (ينبغي المسّح على قمة الإبرة needle عند طرد الهواء من الحقنة)؛ وقد يخلق فصح الحجابة ampoule ضوباً aerosol. تُكوّن الحبابات والحقن والمساحات المستعمدة محطراً، كما قد تفعل فضلات أجسام المرضى المعالجين.

تتراوح الاحتياطات الملائمة للأدوية المختلفة وبساطة من تجنب إراقة الدواء spillage، مروراً بالقفاذات cloves، والأقعة الجراحية، والنظارات الواقية goggles والمآزر aprons، إلى استخدام خزانات الجريان الصفائحي laminar use cabinets. يُعدّ التدريب الخاص لمتدولي الدواء المرشّحين ضرورياً. ينبغي على المرأة الحامل من الفريق الطبي تجنب إيداء هذه الأدوية.

تأثيرات الأدوية السامة للخلايا مع الأدوية الأخرى INTERACTIONS OF CYTOTOXICS WITH OTHER DRUGS

ثمة أمثلة كثيرة عن التأثيرات العلاجية (توليفات الأدوية) في (الجدول 2.30). ويمكن للتأثيرات غير العلاجية أن تكون خطيرة. يُمثّل توليف الأدوية السامة للخلية cytotoxic التي تسبب درجة خطيرة من كبت المناعة تأثيراً ديناميكياً دوائياً صائراً. توجد أيضاً حالة عامة للحذر من الأدوية التي تثبط الاستقلاب أو الإطراح الكلوي للأدوية الأخرى، إذ إن السيميتيدين cimetidine، وهو مثبط لتفاعلات أكسدة عديدة متوسطة بالسستوكروم P-450، يوجّل تدرك 5-فلورور يوراسيل ويزيد سميته، وكذلك فإن الألوپورينول، وهو مثبط الزائنين أكسيداز، يزيد من سميته الميكروبيورين والسيكلوفسفاميد على نحو مشابه. يُقصّ الإطراح الأنبوبي الكلوي للميثوتريكسات بالتنافس مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مؤدياً إلى سمية الميثوتريكسات.

المعالجة الصمّاوية Endocrine therapy

التأثير الهرموني على السرطان

HORMONAL INFLUENCE ON CANCER

اختبرت إمكانية التدخل مع السرطان بغير الجراحة، مثل

⁷ Beatson G T 1896 Lancet 2: 104, 162
⁸ Huggins C et al 1941 Cancer Research 1: 293

العوامل الهرمونية HORMONAL AGENTS

يعتمد نمو بعض السرطانات على الهرمون ويمكن تثبيطه بالإزالة الجراحية للغدد التناسلية gonads، والكظرين adrenals و/أو النخامة pituitary. ويتزايد تحقيق التأثير نفسه، بتكلفة قليلة على المريض بإعطاء الهرمونات، أو مناهضات الهرمونات، من إستروجينات oestrogens، وأندروجينات وبروجيستينات progestogens ومثبطات تخليق الهرمونات.

خلايا سرطان الثدي قد تمتلك مستقبلات الإستروجين، والبروجيستيرون progesterone والأندروجين، ويُفَعَّ تداول الهرمون لدى حوالي 30% من المصابين بالداء القليبي metastatic؛ عندما يُعَدَّ ورم المريض إيجابياً من حيث مستقبلات الإستروجين تكون الاستجابة حوالي 60%، أما حين يكون سلباً فتكون الاستجابة حوالي 10% فقط. بعد معالجة السرطان الأولي، تكون المعالجة الصمّاءة بالتاموكسيفين 20 tamoxifen ميلي غرام/يوم هي معالجة الاختيار المساندة للنساء في فترة ما بعد الإياس postmenopausal المصابات بالمرض في العقد اللمفية؛ تُرداد كل من الفاصلة interval قبل نشوء النقائل metastases والبقاء survival الإجمالية. يوصى بالمعالجة المساندة بالأدوية السامة للخلايا و/أو التاموكسيفين للمصابات بالأورام الضخمة السلبية في العقد node اللمفية أو ذوات عوامل المآل prognostic الضائرة.

إن المعالجة الكيميائية السامة للخلايا أكثر فائدة عند النساء الشابات، مع التاموكسيفين، كمعالجة مساندة ولم يُنَحَ بعد أمد التحريم dosing الأمثل للتاموكسيفين، ولكنه يميل لأن يكون 5 سنوات أو أكثر.

تتضمّن المعالجة من الخط الثاني لمن لم تستجب للتاموكسيفين البروجيستيوجينات، مثل الميجيسترول megestrol أو الميديروكسي بروجيستيرون medroxyprogesterone. عندما يكون إحساس السوائل مشكلة مع هذه الأدوية، يمكن الاستبدال بالفورمستان formestane عند النساء بعد الإياس postmenopausal (يُنَبِّط الأرومانار aromatase، الإنزيم المُكَثِّف في تحويل الأندروجينات إلى إستروجينات). يستخدم أيضاً الأمينوغلوتهيميد aminoglutethimide والتريلوستان

atrilostane اللذان يشيطان على نحو مشابه تحويل الأندروجينات إلى استروجينات (يُعيضان على نحو كبير استئصال الكظره adrenalectomy من أجل سرطان الثدي)، ويستخدمان أيضاً للنساء ما بعد الإياس؛ مهما يكن تُعَدَّ المعالجة بإعاضة الغلوكوكورتيكويد glucocorticoid بالتزامن أساسية.

سرطان البروستاتة Prostatic cancer يعتمد على الأندروجين يعد مرضاً ثقيلاً يمكن مساعدته باستئصال الخصية orchidectomy أو عضاهي للغونادوريلين gonadorelin، ومثال ذلك، البوسيريلين buserelin والغوزيريلين goserelin واليوبروريلين leuprorelin أو التريبتوريلين triptorelin. وتسبب هذه الأدوية تبيهاً عابراً للهرمون الملوتين luteinising وبالتيجة إطلاق التستوستيرون قبل إحداثها التثبيط؛ قد يعاني بعض المرضى استئارة لتأثيرات الورم، ومثال ذلك، الألم العظمي، وانضغاط الحبل الشوكي. تُقَي المعالجة المضادة للأندروجين، ومثال ذلك، بالسيروترون cyproterone أو بالفلوتاميد flutamide قُبيل استئصال الخصية flutamide عندما يُتَوَقَّع هذه الاستئارة.

تضخم البروستاتة الحميد prostatic hypertrophy Benign يعتمد على الأندروجين أيضاً وتتصنّ المعالجة الدوائية استعمال الفناستريد finasteride المثبط للإنزيم (5- ألفا ريدكتاز 5 α -reductase) الذي يُفَعِّل التستوستيرون (راجع الفصل 26).

تستعمل الستيرويدات القشرية الكظرية Adreno-cortical steroids لفعلاها على سرطانات نوعية ومعالجة بعض مصاعفات السرطان أيضاً، ومثال ذلك، فرط كالسيوم الدم، وارتفاع الضغط داخل القحف. أما استعمالها الرئيسي فهو في سرطان النسيج اللمفية والدم. قد تُنَمِّص أيضاً من وقوع مضاعفات الايصاصات leukaemias مثل فقر الدم الانحلالي وقلة الصفيحات. يُفَعِّل القشراني السكري glucocorticoid، ومثال ذلك، الريدنيزولون، حيث تستخدم جرعات مرتفعة ولا يُحتاج إلى تأثيرات القشرانيات المعدنية mineralocorticoids لأنها تُسَبِّب احتباس السوائل.

المعالجة البيولوجية Biological therapy

يتزايد استعمال المواد الموجودة طبيعياً التي تُنظّم وظيفة الخلية، في معالجة السرطان. وتتضمّن:

الستيوكينات Cytokines، التي تُنتج استجابةً لتنويع من المنبهات، كالمستضدات antigens، أي الفيروس، أو السرطان. تُنظّم هذه المواد نمو الخلية وفعاليتها، والاستجابات المناعية، ويمكن تخليقها بتكنولوجيا الدنا المشوّب recombinant DNA. وتتضمّن:

• الايتروكينات Interlukins التي تُنبّه تكاثر الدمفاويات النائية Thiopental-lymphocytes وتُفعل الخلايا القاتلة killer cells الطبيعية. يُستخدم الايتروكين-2 في سرطنة الخلايا الكلوية النقيية metastatic.

• الإيتروفيرونات Interferons. يستخدم الايتروفيرون ألفا للإبيضاض الحبيبي المزمن، وإبيضاض الخلايا الشعرية hairy cell leukaemia. وبعد علاجاً مسانداً فعالاً للمصابين بالورم الميلانيني melanoma المُعَادِ الشديد الاختطار.

عوامل النمو المُكوّنة للدم Haemopoietic growth factors أو عوامل نمو المستعمرات الخلوية تستخدم للمساعدة على شفاء المصابين بقلّة الكريات البيض leukopenic، مثل فليغراستيم filgrastim (العامل المنبه لمستعمرات الحبيبات granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)، الماشوب (المولغراموستيم molgramostin) (العامل المنبه لمستعمرات - البلاعم والحبيبات granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF - البشري الماشوب) (راجع الفصل 29).

معالجات السرطانات المستجدة

Emerging anticancer treatment

ينامي فهما للعمليات البيولوجية التي تحكم السرطنة سريعاً ويُوفّر لاستعراف الأهداف الخلوية الجديدة لتطوير الدواء المصاد للسرطان. وإن الأساليب الجديدة المُصمّمة

وعلى العموم In general تحمّل المعالجة الصّائوية عواقب أقلّ عنطورةً على النسيج الطبيعية من المراحل السامة للخلايا.

المعالجة المناعية Immunotherapy

استمدت المعالجة المناعية من مشاهدة في القرن التاسع عشر بأن السرطان كثيراً ما يتفكّر بعدّ العدوى الجرثومية الحادة، أي استجابةً للتأثير المنبه للمناعة غير النوعي. ولكن يبدو بصفة عامّة أن الاستجابة المناعية للسرطان يمكن تلطيفها. جرّت محاولات لتبني الجهاز المناعي الذاتي للمضيف التي تطمح لقتل خلايا السرطان على نحو أكثر فعالية. تُكتفّ ابتكارات المعالجة المناعية ما يلي:

- تبنيهاً لا نوعياً للمناعة الفاعلة باللقاحات vaccines، مثل لقاح BCG (عصية كالميت - غيران⁹ Bacille Calmette-Guérin) تُستل في المثانة البولية في سرطان المثانة. وتكتفّ الأساليب الأحدث حقن خلايا ورمية أو خلاصات خلايا الورم المُؤلفة مع منبه مناعي مثل BCG.
- استراتيجيات المعالجة المناعية المنفّعة passive بزيادة الأضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies ضد المستضدات المصاحبة لأورام نوعية. وللأضداد المُستهدفة ميزة النوعية المرتفعة للسرطان والسمية القليلة للمضيف. تتضمّن الأمثلة الريبوكسيماب rituximab، والضدّ أحادي السيلة المضاد لمركب CD20 المُرخّص لمعالجة الأورام اللممية البولية follicular lymphomas المنخفضة الدرجة، والتراستوزوماب trastuzumab (Herceptin) الذي يرتبط نوعياً بالمستقبلات overexpressed her2/neu(erbB2) receptor التي يزداد تعبيرها بإفراط في بعض سرطانات الثدي. يُحسّن التراسوزوماب البقاء survival بدرجة هامة بالتوليف مع المعالجة الكيميائية السامة للخلايا عند المصابات بسرطان الثدي المتقدم مقارنةً مع المعالجة الكيميائية السامة للخلايا منفردة.

⁹ تُستخدم دُرّة المُفطّرة البقية Mycobacterium bovis لتحضّر لدج BCG لسميع ضد السّل tuberculosis.

ومشتقاتها والنظام الغذائي ببعض المغذيات الزهيدة المقدار قد يُثبِّط نشوء السرطانات وتطورها، ومثال ذلك، البيتا - كاروتين، والإيزوتريتينوين isotretinoin، وحمض الفوليك، وحمض الأسكوربيك، والتوكوفيرول ألفا alphotocopherol. تتقدم التجارب على نطاق واسع لهذه المواد ومشتقاتها. إذ يبدو أن الإيزوتريتينوين يمنع أورام الخلايا الليفية (الحرشفية) squamous cell tumours للرأس والرقبة. عندما استعمل مصاد الإسترادين، التاموكسيفين tamoxifen كعلاج مساعد عند النساء المصابات بسرطان الثدي الأولي، لوحظ أنه يُنقص اختطار وجود السرطان في الثدي المقابل. يُختبر هذا العامل الفموي ذو التأثيرات غير المرغوبة القليلة الآن عند النساء المرتفعتات الاختطار من حيث نشوء سرطان الثدي كاستراتيجية وقائية كيميائية. انظر أيضاً الأسيرين (الفصل 15).

شفاء السرطانات: أدوية غير مُثبتة

CANCER "CURES": UNPROVEN REMEDIES

لما كان الطب التقليدي عاجزاً حتى الآن عن شفاء جميع المصابين بالسرطان فقد يرغب بعضهم في تجربة أي شيء يعتقدون بأنه يُساعد¹⁰.

يُعدّ هذا قابلاً للفهم تماماً ويستعمل العديد من المرضى طرق غير مُثبتة، تتضمن الأدوية (راجع الطب المُتمم complementary medicine). لقد قُدِّمت طرق لا تُعد ولا تُحصى من أجل السرطان. وكان الليتريل laetrile الدواء البارز، وهو مستحضر من بذور المشمش apricot seeds (ونوى بعض الفواكه كالخوخ pips, pits)، الذي يحتوي الأميغدالين amygdalin (غلو كوزيد - بيتا β) الذي يتضمن السيانيد cyanide. لقد اعتقد بأنه يُفَرِّج الألم، ويطيل البقاء وحتى أنه يُحرِّض الهدأة الكاملة للسرطان. وقد اعتُقد بأن المنفعة تشجّع عن إطلاق السانيد في الجسم إذ اعتُقد بأنه يقتل خلايا السرطان من دون الخلايا الطبيعية. وعلى الرغم من الظن بأن الليتريل laetrile لم يملك تأثيرات سمية، فقد توفيت

لاستغلال التعطيلات البيولوجية الفريدة للخلية السرطانية تُختبر الآن في التجارب السريرية. وتتمسّن الأمثلة ما يلي:

- مثبطات مَطرَس البروتيناز الفلزّية matrix metallo-proteinase المُصمَّمة لتثبّط غزو خلايا السرطانية ومنع تكوين النقائل metastases.

- مثبطات تولّد الأوعية angiogenesis. الأورام تطلّب التغذية وتنتج إشارات توليد الأوعية ممّا يؤدي إلى تكوين أوعية جديدة؛ الاستراتيجية هي منع تكوّن أوعية دموية جديدة ضرورية لنمو الورم.

- مثبطات تنبّغ الإشارة Signal transduction inhibitors ومثالها ترانسفيراز الفارنيزيل farnesyl transferase، وهو الإنزيم الحاسم في تفعيل الجين الورمي راس oncogen, rase الذي يُفَرِّط تعبيره overexpressed على نحو متواتر في السرطانات. يبدو أن مثبطات هذا الإنزيم فعّالة في تثبّط نمو الخلية السرطانية.

- مُصمَّم المعالجة الجزيئية Designer molecular therapy صمَّم مثبط كيناز الثيروزين tyrosine kinase inhibitor، وهو الإيماتينيب imatinib، على نحو خاص لإحصار فرط تفاعلية كيناز الثيروزين المُحتلّ التنظيم المُنتج بوساطة صبغي فيلادلفيا Philadelphia chromosome النوعي لإبيضاض المُحبّبات المزمن chronic granulocyte leukaemia؛ دُعِمت التجارب السريرية نجاحه في هذا المرض.
- يجري الآن تطوير العوامل التي تُعزِّز الإستماتة apoptosis للاستعمال السريري.

الوقاية الكيميائية من السرطان

Chemoprevention of cancer

لما كان العديد من السرطانات غير قابلة للشفاء، فيبدو أن الوقاية من حدوث السرطان هي الأفضل إن أمكن. قد يؤثر تبديل الأفراد لأساليب حياتهم الشخصية في اختطار نشوء سرطانات خصوصية. يمكن مراعاة المداخلات الكيميائية لإنقاص اختطار السرطان من أجل المجتمع ككل أو لمجموعات ذات اختطار مرتفع لسرطان نوعي. فبعض الفيتامينات

الأغراض السابقة ويستخدم ما يلي على نحو رئيسي للكبت المناعي المقصود.

- الستيرويدات القشرية الكظرية Adrenocortical steroids.
- الآزاثيوبرين Azathioprine (راجع ما سيأتي).
- السيكلوسبورين Cyclosporin، التاكروليموس tacrolimus (راجع ما سيأتي).
- بعض العوامل المؤكّلة: السيكلوفسفاميد وكلورامبوسيل clorambucil (انظر الجدول 2.30).
- الغلوبولين المناعي المضاد للمفاوية Antilymphocyte immunoglobulin (راجع ما سيأتي).

باستثناء السيكلوسبورين والتاكروليموس، فإن جميع ما سبق يسبب تثبيطاً مناعياً لا نوعياً مما يُخِلّ بدفاعات الجسم العامة ضد العدوى

تُحطّم الستيرويدات الكظرية للمفاويات، وتُنقص الالتهاب وتُخِلّ بالبلعمة phagocytosis (راجع الفصل 34). تُحطّم العوامل السامة للخلية الخلايا المؤهّلة مناعياً. إن الآزاثيوبرين هو طبيعة دواء للمركبتوبورين الضادّ للبورين، ويستخدم في المرض الماعي الذاتي لأنه يوفر فعالية كابته للمناعة مُحسّنة. يعد السيكلوفسفاميد خياراً ثانياً. وكما هو متوقّع يُخمد بقي العظم.

السيكلوسبورين Cyclosporin

السيكلوسبورين هو عديد بيتيد مُستَحَصَل من فطر التربة soil fungus. يعمل انتقائياً وعلى نحو عكوس يمنع انتساخ transcription مورثات الإنترولوكين-2 وغيره من اللمفوكينات lymphokines، ممّا يثبط إنتاج اللمفوكينات بواسطة اللمفاويات التائية (التي تتواسط التمييز النوعي للحزبات الغريبة). يفتقر السيكلوسبورين للوظيفة اللانوعية، ومثال ذلك، المُحَبّبات granulocytes، المسؤولة عن بلعمة phagocytosis والمواد الغريبة واستقلابها. ولا يُخمد تكوّن الدم haemopoiesis

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics. يمتص حوالى 40% من السيكلوسبورين من السبيل المعدي المعوي ويُستقلّب

طفلة عمرها 11 شهراً بعد ابتلاعها لحوالي (1 - 5) أقراص كانت تستخدم لعلاج والدعا. كانت السمية بسبب التكوين الاستقلابي لحمض الهيدروسيانيك في الأمعاء. لا يوجد بُنية قوية على فعالية اللايتريل laetrile.

وكما هو الحال في الماضي غالباً، فإنه سيستمر بدون شك في المستقبل، فالتصميم الرصين لمثل هذا الادعاء يُستخرج عبر مزيج من العاطفية emotionalism والاستغلال exploitation. والمدهش بأنه على الرغم من انتقاد السماح المفرطة من السلطة المنظّمة للدواء (إدارة الأغذية والأدوية FDA) في الولايات المتحدة الأمريكية USA، فإن عموم الناس غير راغبين في قبول رأي FDA عندما تُنصَح ضد استخدام أدوية مثل اللايتريل laetrile. لا بدّ من احتياطات هذه التدخلات من حيث النجاعة والسمية بطريقة الأدوية التقليدية نفسها conventional التي تخضع لتجارب سريرية صارمة.

ثمّة تاريخ طويل ومُخزٍ عموماً في ترويج "شفاء" السرطانات، ولكن مثل أي شيء جديد يبدو من واجب الإشراف الطبى مرة ثانية أن يكون راعياً في النظر على نحو نزيه إلى إمكانية وجود شيء من الحقيقة في هذا الشيء الجديد الآن، مع تَجَنُّب الإيقاظ (الإثارة) المأساوي لآمال لا يمكن إدراكها وإثما لَمَهْمَة تعيسة وصعبة حقاً.

كبت المناعة Immunosuppression

يُستَخدم كبت الاستجابات الماعية المتواسطة بالخلايا أحادية النواة mononuclear (اللمفاويات، وخلايا البلازما) في معالجة ما يلي:

- المرض المناعي الذاتي autoimmune والكولاجيني collagen ومرض النسيج الضام connective tissue (راجع ما سيأتي).
- زرع الأعضاء organ transplantation؛ لَمَنع الرفض المناعي immune rejection.

تُعَدّ عوامل المعالجة الكيميائية للسرطان، السامة للخلايا cytotoxic كابطة للمناعة لأنها تتداخل مع تضاعف الخلية أحادية النواة ووظيفتها. ولكنها سامة جداً عموماً من أجل

بشدة في الكبد بواسطة نظام السيتوكروم P450 3A؛ ويبلغ عمر النصف حوالي 27 ساعة.

الاستعمالات Uses. يستعمل السيكلوسبورين للوقاية والمعالجة، وفي رفض الزروع العضوية (الكلى، والكبد، والقلب، والرئة) وفي زرع نقي العظم. يمكن إعطاؤها فمويًا أو وريديًا في سياق الزرع *transplantation*. ويستمر إعطاؤه على نحو غير مُحدّد ويجب رصده بحرص، يتضمن ذلك قياس التركيز البلازمي ووظيفة الكلية. يوقّف إعطاؤه عمومًا بعد 6 شهور عند المرضى الذي خضعوا لزرع نقي العظم ما لم نجد مرضاً للثوي *host* تجاه تطوّر الطعم المزمن *ongoing chronic graft-versus-host disease*.

يمكن استخدام السيكلوسبورين أيضاً للمصابين بالصدفية *psoriasis* الوحشية والمقاومة.

التفاعلات الضائرة Adverse reactions. يُصنّف

السيكلوسبورين الشّرس الوارد قبل الكبيبة *preglomerular* فينقص الرشح الكبيبي؛ قد ينشأ خلل كلوي حاد أو مزمن إذا تَعَدّت ترفة *trough* التركيز البلازمي 250 ميلي غرام/لتر.

غالباً ما تزول التبدلات الكلوية هذه مع سحب الدواء. ينشأ مرط ضغط الدم عند حوالي 50% من المرضى، يشيع أكثر

عندما يُعطى كورتيكوستيرويد بالمشاركة ولكن قد يعزى السبب جزئياً للفعل الكورتيكوستيرويدي المعدسي *minera-*

locorticosteroid للسيكلوسبورين. يمكن ضبط ضغط الدم بمعالجة معيارية. عصاد لارتفاع ضغط الدم من دون الحاجة إلى إيقاف السيكلوسبورين. وتتضمّن الآثار الضائرة الأخرى

تفاعلات معدنية معوية، والسمية الكبدية، وفرط بوتاسيوم الدم، وفرط الأشعار *hypertrichosis*، والضمخامة اللثوية

gingival hypertrophy والاختلاجات *convulsions*. أما

المتلازمة السريرية لفرطية قلة الصفيحات *thrombocytopenic purpura* الخنثارية فنادراً ما تُعقّب بالمعالجة بالسيكلوسبورين.

التأثرات Interactions. لا بدّ الانتباه الحذر للأدوية المعطاة بالمشاركة *co-administered* إذ قد تتأثر أدوية عديدة.

يزداد التركيز البلازمي للسيكلوسبورين واختطار سميته بالأدوية التي تتضمن الكيتوكونازول *ketoconazole*،

والإريثروميسين *erthromycin*، والكلوروكين *chloroquine*، والسيميتيدين *cimetidine*، وموانع الحمل الفموية،

والستيرويدات الابتنائية *anabolic* ومناهضات قنوات الكالسيوم. يرفع عصير الكريب فروت أيضاً التراكيز البلازمية

للسيكلوسبورين؛ إذ إن الفلافونويدات *flavonoids* الموجودة في العصير تثبط السيتوكروم التي تستقلب السيكلوسبورين.

أما الأدوية التي تنقص التركيز اللازمي للسيكلوسبورين ولها اختطار نقص التأثير، فتتضمن مضادات الصرع

antiepileptics المُحرّضة للإنزيم (ومثال ذلك، الفينيتوين *phenytoin*، والكاربامازيبين *carbamazepine*،

والعيتوباريتال) والريفامبيسين. تُضيف الأدوية السامة للكلى على نحو متأصل *inherently* إلى اختطار الضرر الكلوي

بالسيكلوسبورين، ومثال ذلك، المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية، والأمفوتريسين، ومضادات الالتهاب غير

الستيرويدية (ديكلوفيناك). أما المدرات الموفرة للبوتاسيوم *potassium-sparing diuretics* فتضيف إلى اختطار فرط

بوتاسيوم الدم *hyperkalaemia*.

يُعَدّ التاكروليموس *Tacrolimus* عاملاً ماكروليدياً *macrolide* كابحاً للمناعة معزولاً من سرثومة. يعمل مثل

السيكلوسبورين ويستخدم للحماية والعلاج لطعوم *grafts* الكبد والكلى عندما تفشل كابتات الماعة التقليدية. وقد تُعدّ

مثل هذه المعالجة منقذة للطعم أو للحياة. قد يُسبّب التاكروليموس سمية كلوية، وعصبية، واضطراباً في استقلاب

الغلوكوز، وفرطاً في بوتاسيوم الدم واعتلالاً ضخامياً لعضلة القلب *hypertrophy cardiomyopathy*.

الغلوبولين المناعي المضاد للمفاوية *Antilymphocyte immunoglobulin* يستعمل في رفض الطعم العضوي *organ*

graft rejection، وهي العملية التي تكشف للمفاويات؛ يُصنّع من خلال تحضير أمصال ضدية *antisera* للمفاويات

البشرية عند الحيوانات (الأحصنة أو الأرانب)؛ تشيع التفاعلات الأرجية. يُنقص أيضاً كثيراً من استجابة المريض

تجاه العدوى. يستعمل أيضاً في معالجة فقر الدم اللاتنسحي *aplastic anaemia* الوحيم وكثيراً ما يُنتج استجابة جزئية

الكورتيكوستيرويد يتعرضون لخطر الحمى الوخيم؛ فينبغي أن يسألوا الغلوبولين المائي الطافي - الحمى - varicella - zoster immunoglobulin إذا حالطوا المرضى أثناء الشهور الثلاثة الماضية.

السرطنة Carcinogenicity تُعدّ اختطاراً أيضاً، بعد 7 - 4 سنوات من المعالجة. والسرطانات الأمل للحنوث هي تلك التي يعتقد بأنها ذات منشأ فيروسي (الإبيضاض leukaemia، اللقومة، الجلد skin). عندما تستعمل الأدوية السامة للخلايا فتمتد خطراً إضافياً من التطفيرية mutagenicity التي قد تُعرض السرطان.

تتضمن المخاطر أيضاً Hazards also include مخاطر المعالجة الطويلة الأمد بالكورتيكوستيرويد، وبالأدوية السامة للخلايا cytotoxics عموماً (حمود نقي العظم، العقم infertility والإمساخ teratogenesis).

ولما كانت المخاطر مقبولة للمصاب بمرض وحييم وخطير على الحياة، فهي تُقدّم سبباً أكبر يجب مراعاته عندما تُفترض التدابير الكافية للمناعة عند المرضى الشباب المصابين بالمرض الأقل خطورة، ومثال ذلك، التهاب المفاصل الروماتيزمي، والتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis.

للتجنب الفعال أثناء المعالجة الكلية للمناعة

ACTIVE IMMUNISATION DRUGS IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

تخفف الاستجابة تجاه المستضدات antigens غير الحية nonliving (الكزاز tetanus، التيفويد typhoid، شلل الأطفال/ التهاب سنجابية النخاع poliomyelitis) وقد يكون من الحكمة إعطاء جرعة إضافية أو اثنتين. لا تُستعمل اللقاحات الحية living vaccines لأنها ممنوعة الاستعمال contraindicated عند المرضى المكبوتسي المناعة بواسطة المعالجة الدوائية أو بواسطة المرض حقيقة (الإيدز AIDS، الإبيضاض leukaemia، وداء كثرة الشبكيات reticulosis) إذ يوجد اختطار من عدوى مُعممة وخطيرة.

IMMUNOSTIMULATION تنبيه المناعة

راجع المعالجة المناعية أعلاه.

جيدة كعامل مفرد أو بتوليفه مع السيكلوسبورين. وهو علاج الاحتيال للمصابين بفقر الدم اللاتسحي الوحيم لمن لا يوجد لهم متبرع بنقي العظم أو المسنين جداً أو غير الملائمين لزرع نقي العظم.

الميكوفينولات Mycophenolate يحضر انتقائياً تكاثر اللعوايات الثانية Thiopental واليائية B ويعمل مثل الأزانثوبرين azathioprine، ويجري تقييمه في الأنظمة العلاجية التوليفية لكابتات المناعة.

الاستعمالات USES

تتضمن الأمراض التي قد يُجدي معها تثبيط المناعة ما يلي: زرع النسيج tissue transplantation، ومرض الأمعاء الالتهابي inflammatory bowel disease، والتهاب المفاصل الروماتيزمي، والتهاب الكبد الفعال المزمن chronic active hepatitis، والذئبة الحمامية المجموعة systemic lupus erythematosus، والتهاب الكبيبات الكلوية glomerulo-nephritis، والمتلازمة الكلوية nephritic syndrome، وبعض حالات فقر الدم الانحلالي وقلة الصفيحات، والتهاب العنبي uveitis، والوهن العصلي الويل myasthenia gravis، والتهاب الشرايين polyarteritis، والتهاب العضلات poly-myositis، والتصلب الجموعي systemic sclerosis، ومتلازمة Behcet's syndrome.

مخاطر الأدوية الكلية للمناعة على الحياة

HAZARD OF LIFE ON IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS

تجعل الاستجابات المناعية المختلة الشخص أكثر عرضة للعدوى الجرثومية والفيروسية. عالج جميع العدوى باكراً وبقوة (مستخدماً الأدوية المبيدة للجراثيم bactericidal ما أمكن)؛ استخدم الغلوبولين البشري الغاما human gamma globulin للحماية عند وجود تعرض للعدوى الفيروسية، ومثال ذلك، الحصبة measles، والحمى varicella. وعلى سبيل المثال، فإن المرضى غير المصابين بالحمى ويتناولون جرعات علاجية (على نقيض الاستعاضة replacement) من

- myeloid leukaemia. *New England Journal of Medicine* 341: 1051-1062
- Mullan F 1985 Seasons of survival: reflections of a (32-year-old) physician with cancer. *New England Journal of Medicine* 313: 270-273
- Pui C-H, Evans W E 1998 Acute lymphoblastic leukaemia. *New England Journal of Medicine* 399: 605-615
- Rehman A G, Booth C, Potten C S 2001 What is apoptosis, and why is it important? *British Medical Journal* 322: 1536-1538
- Savage D G, Antman K H 2002 Imatinib mesylate — a new oral targeted therapy. *New England Journal of Medicine* 346: 683-693
- Shapiro C L, Recht A 2001 Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 344: 1997-2008
- Stewart A K, Schuh A C 2000 White cells: impact of understanding the molecular basis of haematological malignant disorders on clinical practice. *Lancet* 355: 1447-1453
- Tamm I, Dörken B, Hartman G 2001 Antisense therapy in oncology: new hope for an old idea? *Lancet* 358: 489-497

GUID FURTHER READING

- Bataille R, Harousseau J-L 1997 Multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 336: 1657-1664
- Clemons M, Goss P 2001 Estrogen and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 344: 276-285
- Corrie P G 1999 Chemotherapy in practice. *Medicine* 27: 24-29
- Crown J, O'Leary M 2000 The taxanes: an update. *Lancet* 355: 1176-1178
- Emery J, Lucassen A, Murphy M 2001 Common hereditary cancers and implications for primary care. *Lancet* 358: 56-63
- Greenwald P 2002 Cancer chemoprevention. *British Medical Journal* 324: 714-718
- Heaney M L, Golde D W 1999 Myelodysplasia. *New England Journal of Medicine* 340: 1649-1660
- Järne P A, Mayer R J 2000 Chemoprevention of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 342: 1960-1968
- Lowenberg B, Downing J R, Burnett A 1999 Acute

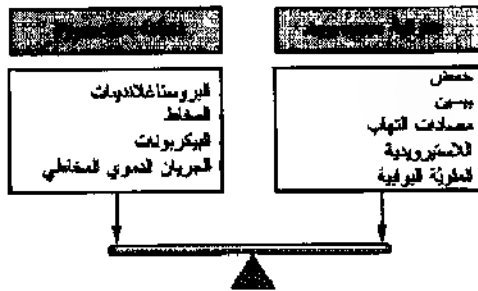
الجهاز المعدي المعوي

GASTROINTESTINAL SYSTEM

المريء، المعدة والإثنا عشري

Oesophagus, stomach and duodenum

(الشكل 1.31). لا تزال الآليات الدقيقة عسيرة الفهم. إن استعمال الأدوية المضادة للالتهاب الالاستيرويدية هي السبب الرئيسي للقرحة الهضمية لاسيما عند المسنين. لقد تمركزت معالجة القرحة الهضمية شعبياً حول تدابير استئصال الحمض المعدي، تثبيط الإفراز، أو تعزيز الدفاع. أحدث التعرف حديثاً على الدور المركزي للملوحة البوابية *Helicobacter pylori* ثورة علاجية. يُعد القاحين عاملاً بيئياً رئيسياً ويجب أن يصحح المرضى بالتوقف عنه.



الشكل 1.31: العوامل المكتنفة في المحافظة على التوازن الحمضي.

الإفراز الحمضي من المعدة

ACID SECRETION BY THE STOMACH

يفرز الحمض المعدي من الخلايا الجدارية parietal cells في مخاطية المعدة. إن الأغشية القاعدية الجانبية لهذه الخلايا تحتوي مستقبلات لثلاثة منبهات رئيسية للإفراز الحمضي تدعى الغاسترين gastrin (من الخلايا الغارية antral G)، الهيستامين (من الخلايا المعوية المشبهة الأليف الكروم) والأسيتيل كولين (من المهبط الصادر). تعمل جميعها على تنبيه مضخة proton pump الحمض المعدي (البروتون proton)، السبيل النهائي المشترك

المكتنفس

يُعاني ما يقارب ثلث سكان المجتمعات الغربية من عُسرة هضم dyspepsia منتظمة، مع ذلك يعالج أكثر من نصفهم دوائياً بمستحضرات مضادات الحموضة المتاحة بدون وصفة طبية ولا يلتصقون بالتسمية الطبية.

سوف يكون لدى 50% من هؤلاء مرضيات قابلة للإثبات أكثرها شيوعاً الجزر المعدي المريئي أو القرحة الهضمية. البقية، الذين لا توجد لديهم شذوذ، بشخصون طلي أنهم مصابين بعُسرة هضم لا تدرجية.

تختلف الفيزيولوجيا المرضية والمعالجة في كل من هذه الحالات الثلاثة.

أدوية القرحة المعوية

- استئصال Neutralization الحمض المفرز
- انقاص الإفراز الحمضي
- تعزيز مقاومة للمخاطية
- استئصال الملوحة البوابية *Helicobacter pylori*
- مضادات الالتهاب الالاستيرويدية NSAIDs والمعدة
- الجزر Reflux المعدي المريئي والقيء
- مضادات القيء والأدوية المؤيدة للحركة prokinetic
- معالجة الأشكال المختلفة من القيء.

القرحة الهضمية Peptic ulcer

تحدث القرحة الهضمية نتيجة فقدان التوازن بين التأثيرات الضارة بسبب الحمض المعدي والبسین، وآليات الدفاع، التي تحسن مخاطية المعدة والإثنا عشري من هاتين المادتين.

مُضَادَاتِ الحُمُوضَةِ Antacids

هي مواد أساسية basic تنقص حموضة المعدة باستبدال حمض الهيدروكلوريد HCl. يُعد الهيدروكسيد الأساس الشائع ولكن يستعمل أيضاً ثلاثي السيليكات trisilicate، كربونات وبيكربونات. تعتمد النجاعة العلاجية والتأثيرات الضائرة أيضاً على الأيون المعدني metallic ion الذي يشترك مع الأساس، وعادة ما يكون ذلك الألومنيوم، المغنيزيوم أو الصوديوم. لقد أهمل استعمال الكالسيوم والبريوم تماماً من أجل هذه الغاية بسبب السمية المجموعية. قد تسبب المستحضرات التي تحتوي على الكالسيوم فرط إفراز حمضي ارتدادي rebound، وتسبب بالاستعمال المديد فرط الكالسيوم الدم والقلع. يتشارك ذلك على نحو نادر مع الفشل الكلوي (متلازمة اللبن والقلوي the milk-alkali syndrome). وقد تمتص بعض مستحضرات البريوم التي تسبب اعتلالاً دماغياً واعتلالاً مفصلياً، أما خلاصة البريوم bismuth chelate فلا تسبب هذه المشكلة (راجع أدناه).

تُحصن مُضَادَاتِ الحُمُوضَةِ الغشاء المعدني ضد الحمض (بالاستبدال) والبيسين (الذي يكون عاطلاً في باهاء 5، والذي يتعطل أيضاً بالألومنيوم والمغنيزيوم). يكون ارتفاع الباهاء pH المستمر بالإعطاء المتقطع محدوداً بسبب تعريع المعدة. إذا كانت محتويات المعدة سائلة فيسغادر نصفها بعد حوالي 30 دقيقة، مهما كان حجمها.

تستعمل مُضَادَاتِ الحُمُوضَةِ عموماً لتفريغ أعراض عُسرة الهضم وتؤخذ على نحو متقطع عند حدوث الأعراض. تُحد التأثيرات الجانبية وغیر الملائمة من استعمالها كعوامل التثام للقرحة.

مُضَادَاتِ الحُمُوضَةِ الفردية

INDIVIDUAL ANTACIDS

أكسيد وهيدروكسيد المغنيزيوم Magnesium oxide and hydroxide يتفاعل بسرعة مع حمض الهيدروكلوريد HCl، ولكنه يسبب إسهالاً، كما هي حال جميع أملاح المغنيزيوم (التي تستعمل أيضاً كمسهلات). تعد كربونات

لإفراز الحمض. عندما تنبه مضخة هيدروجين بوتاسيوم أتباز (H⁺/K⁺ ATPase) فإنها تنتقل من حويصلات الهيولى إلى القنيات الإفرازية للحلية الجدارية وتستعمل الطاقة، المشتقة من حلمة ثلاثي فسفات الأدينوزين ATP، فنقل أيونات الهيدروجين H⁺ إلى خارج الخلايا الجدارية بتبادلها مع أيون البوتاسيوم K⁺. تشترك أيونات الهيدروجين مع أيونات الكلوريد لتُهيء حمض الهيدروكلوريد HCl، الذي يفرز في لمعة المعدة.

ينتج المصابون بقرحة الإثنا عشري مقداراً مضاعفاً من حمض الهيدروكلوريد HCl نسبة إلى الأشخاص الطبيعيين، ولكن ثمة تراكب overlap، حيث يمتلك حوالي نصف المصابون بقرحة الإثنا عشري نتاجاً حمضياً ضمن المجال الطبيعي. ينتج المصابون بالقرحة المعدية مقادير طبيعية أو ناقصة من الحمض.

تثبيط الحمض المعدني واستبداله

INHIBITION AND NEUTRALISATION OF GASTRIC ACID

يعتمد الحمام القرحات المعدية والإثنا عشرية بالأدوية المضادة للإفراز المضادة ومضادات الحموضة على ما يلي:

- درجة كبت الحمض المعدني
- مدة المعالجة.

تلتزم معظم القرحات الهضمية خلال 4 أسابيع باستعمال مشطات مضخة البروتون وهي أكثر الأدوية الفعولة potent المضادة للإفراز، بينما تتطلب مناهضات antagonists مستقبلية H₂ الهيستامينية الأقل قوة مدة أطول بمرتين للوصول إلى معدل الالتئام نفسه. تعدل مضادات الحموضة من الباهاء pH داخل المعدة فقط على نحو عابر، ومع ذلك ستقوم جرعات صغيرة نسبياً يومياً (حوالي 120 ميلي مول) بعملية التثام القرحات إذا أخذت لمدة طويلة كافية إذ تلتئم 85% من القرحات الهضمية بعد ثلاثة أشهر، بغض النظر عن المعالجة، ولكن العوامل الأقوى تقوم بتفريغ أسرع للأعراض. إضافة لذلك، يثبت العديد من الدراسات كذلك معدل مرتفع من استجابة للغفل placebo في التثام للقرحة.

المغنيزيوم أقل فعالية.

تستطيع بسهولة أكبر أن تصعد من المعدة أو تنزل من القولون. يُساعد متسلقي الجبال المصابين بالتمدد distended بالتشنج المفيد في المرتفعات.

التأثيرات الضارة لمزيج مُضادات الحُموضة

Adverse effects of antacid mixtures

وصفت التأثيرات الضارة لمُضادات الحُموضة على افراد ولكن النقاط العامة التالية ذات علاقة كذلك.

يحتوي مزيج مضاد الحُموضة على الصوديوم، الذي لا يسهل ظهوره من اسم المستحضر. لذا فقد تكون خطرة عند المصابين بأمراض القلب والكلية. فشلاً تحتوي جرعة 10 ميلي لتر من مزيج كربونات المغنيزيوم أو ثلاثي سيليكات المغنيزيوم حوالي 6 ميلي مول من الصوديوم (يقارب المدخول اليومي الغذائي الطبيعي 120 ميلي مول من الصوديوم).

قد تتداخل مُضادات الحُموضة التي تحتوي الألومنيوم والمغنيزيوم مع امتصاص الأدوية الأخرى بالارتباط بها أو بتبديل باهاء المعدني المعوي أو بتبديل رمن العبور. لقد سبب لهذا النمط من التأثير نقص التوافر البيولوجي للحديد، الديجوكسين، الوارفارين وبعض مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية. يُنصح بعدم الإعطاء المشترك لمُضادات الحُموضة مع هذه الأدوية التي يُرغب نتائجها المجموعي من طريق الفم.

اختيار مُضادات الحُموضة واستعمالها

Choice and use of antacids

لا يوجد مضاد حموضة ملائم لجميع الحالات وغالباً ما يستعمل المزيج. قد تمتلك بيكربونات الصوديوم التأثير الأسرع، بإضافة هيدروكسيد المغنيزيوم أو الكربونات. يضاف أحياناً ثلاثي سيليكات المغنيزيوم أو هيدروكسيد الألومنيوم، ولكنها غالباً ما تستعمل مفردة، مع ذلك فهي بطيئة الفعل نسبياً.

عادة ما يمكن تصحيح اضطراب الأمعاء بتبديل نسب أملاح المغنيزيوم، التي تسبب الإسهال وأملاح الألومنيوم التي تسبب الإمساك.

تُعد الأقراص أفضل للمريض في العمل ولكن فعاليتها بطيئة ما لم تمضغ؛ قد يكون السائل أكثر قبولاً من أجل

ثلاثي سيليكات المغنيزيوم Magnesium trisilicate

يتفاعل ببطء ليشكل كلوريد المغنيزيوم، الذي يتفاعل مع الإفرازات المعوية ليشكل الكربونات: يتحرر الكلوريد ويعاد امتصاصه. لذا لا يتبدل التوازن الحمضي القاعدي المجموعي بدرجة يعتد بها

هيدروكسيد الألومنيوم Aluminium hydroxide

يتفاعل مع حمض الهيدروكلوريد HCl ليشكل كلوريد الألومنيوم، يتفاعل هذا بدوره مع الإفرازات المعوية ليشكل أملاحاً لادوائية، لا سيما الفُسفات. يتحرر الكلوريد ويعاد امتصاصه ولذا لا يتبدل التوازن الحمضي القاعدي المجموعي. تنزع للتسبب بالإمساك. قد تمتص كمية كافية من الألومنيوم من الأمعاء مما يثير اختطار اعتلال الدماغ عند المصابين بالفشل الكلوي المزمن. قد ينجم نقص فسفات الدم ونقص فسفات البول من اختلال الامتصاص الناجم عن ربط الفُسفات.

بيكربونات الصوديوم Sodium bicarbonate

تتفاعل مع الحُمض وتفرّج الألم خلال دقائق. تمتص بيكربونات الصوديوم وتسبب قلاءً حيث أن استعمالها القصير الأمد لا يسبب أعراضاً. قد تحرر بيكربونات الصوديوم ثنائي أكسيد الكربون CO₂ بدرجة كافية في المعدة مما يسبب الانزعاج والتجشؤ belching، الذي قد يؤثر في المعالجة السلوكية أو لا يؤثر بها بحسب الظروف. قد يكون فرط مدخول الصوديوم غير مرغوب به عند المصابين بمرض قلبي أو كلوي (راجع أدناه).

الحُمض الألجيني Alginic acid

قد يشترك مع مُضادات الحُموضة فيشجع على التصاق المزيج مع المخاطية كما في التهاب المريء الجزري.

ثنائي الميثيكون Dimeticone قد يُضمن في مزيج مضاد الحُموضة كعامل مضاد للرغوة منقصةً بذلك تطليل البطن. هو سيليكون بلوري يخفض التوتر السطحي ويسمح لفقاعات الزبد froth الصغيرة بالالتحام داخل الفقاعات الكبيرة بحيث

رانيتيدين، فاموتيدين، نيزاتيدين

Ranitidine, famotidine, nizatidine

إن طرّز الفعل والاستعمالات والنجاعة العلاجية لهذه الماهضات مُستقبلة H_2 الهيستامينية هي نفسها التي يمتلكها السيميتيدين. تكون الاختلافات الرئيسية عن السيميتيدين في الجرعة وشاكلة profile التأثيرات غير المرغوبة. يُستقلب 50% من الرانيتيدين (عمره النصفى ساعتين)، 25% من الفاموتيدين (عمره النصفى 3 ساعات)، 10% من النيزاتيدين (عمره النصفى 1 ساعة)، يفرغ الباقي في كل حالة دون تبدل من الكلية.

إن هذه الأدوية جيدة التحمل ولكنها قد تحدث صداعاً، دوخة، غثيلاً عكوساً، إمساكاً وإسهالاً. بالإضافة لذلك، قدمت تقارير عن حدوث الشرى، التعرق والنعومة somnolence بالنيزاتيدين. لا تثبط هذه الأدوية الإنزيمات الكبدية الصغورية microsomal ولا تحصر مُستقبلات الأندروجين.

تتاح بعض مسحضرات مُناهضات مُستقبلة H_2 بدون وصفة في المملكة المتحدة، لكنها قوماً أقل من تلك المتوفرة بالوصفة. إن الخطر المحتمل للتداوي الذاتي عند المصابين بمرضيات خطيرة مثل سرطانة المعدة يسمح لمريضهم بالتدريج (progress). لذا يُدرّب الصيادلة لينصحوا المريض أن يَستشروا طبيبهم إذا كان لديهم أعراض ناكسة أو أي مظاهر مقننة مثل فقدان الوزن.

مثبطات مضخة البروتون

Proton pump inhibitors (PPIs)

يُعطل هذا الصنف من الأدوية K^+/H^+ ATPase (مضخة البروتون) في الخلايا الجدارية، التي تكون السبيل النهائي الشائع لإنتاج الحمض. كان الأوميزازول المستحضر الأول الذي استعمل في الممارسة السريرية وأدخل بعد ذلك الإيزوميبرال، اللاسزوبرازول، البانتوبرازول والرابيبرازول. تتشابه كلها في النجاعة وطرز الفعل.

مناهضات مُستقبلة H_2

H_2 receptor antagonists

ترتبط هذه الأدوية انتقائياً وتنافساً مع مُستقبلة H_2 الهيستامينية في الغشاء الجانبي القاعدي للخلية الجدارية. تفرم هذه الماهضات بالإضافة لتثبيطها إطلاق الحمض المعدى من الهيستامين بتثبيط الإفراز الحمضي بتواسط الأسيتيل كولين acetylcholine والغاسترين. يمكن التغلب على هذا التأثير المثبط، لاسيما عندما تكون مستويات الغاسترين عالية، كما يحدث بعد الأكل. إضافة لذلك فقد يتطور التحمل tolerance، كنتيجة محتملة لتنظيم النازل down-regulation للمستقبلات. يرتبط الشام القرحة الهضمية بمناهضات مُستقبلة H_2 بدرجة أفضل مع الكبت الليلي للإفراز الحمضي وغالباً ما تعطى هذه الأدوية كجرعة مسائية مفردة. أما المقرر المعتاد لالتام القرحة فهو 8 أسابيع.

السيميتيدين Cimetidine

لقد كان السيميتيدين الماهض الأول لمُستقبلة H_2 الذي استعمل في الممارسة السريرية. يمتص بسرعة من السبيل المعدى المعوي ونصف عمره البلازمي حوالي ساعتين.

التأثيرات الضائرة Adverse effects والتأثيرات تُعد قليلة بالاستعمال القصير الأمد. وتتضمن الشكاوى الصغيرة الصداع الدوخة، الإمساك، الإسهال، الإرهاق والألم العضلي. قد يحدث بطء قلبي وعيوب في التوصيل القلبي. إن السيميتيدين مضاد أندروجيني ضعيف، وقد يسبب تثدي عند الرجل وحلل الوظيفة الجنسية عند الذكور. قد يسبب عند المسنين بصفة خاصة، اضطراباً في الجهاز العصبي المركزي يتضمن النوم، التخبط، الهلوس. يثبط السيميتيدين السيتوكروم P450 ولاسيما CYP 1A2 CYP 3A4، لمة احتمال لازدياد أي أثر للأدوية ذات النسب العلاجي المنخفض التي تتعطل بهذه النظائر الإنزيمية، مثل الوارفارين، الفينيتوين، الليدوكاين، البروبرانولول، الفلورويوراسيل

بالتأكيد غير ممكن، بالاستعمال القصير الأمد، مثلاً حتى 8 أسابيع.

تمة أمورٍ نظرية أخرى ذات علاقة بإنقاص امتصاص الفيتامين B₁₂ وازدياد الاستعداد للغداوى المعدية المعوية نتيجة لنقص الهيدروكلورية المدبدة. لا يوجد مع ذلك بينة حقيقية بأنها مشكلة سريرية.

تستعمل مثبطات مضخة البروتون على نحو واسع وإن التأثيرات الضائرة المحتملة الناجمة عن التعرض المديد جداً، مثل الأعراض المقاومة من الجزر المعدى المري، لم تعرف على الرغم من ذلك.

استعملت سابقاً الأدوية المضادة للمسكارين، مثل البيرينيرين pirenzepine، لكبت الإفراز الحمضي، ولقد تركت الآن.

تعزيز مقاومة المخاطية

Enhancing mucosal resistance

يمكن أن تزيد الأدوية مقاومة المخاطية بوساطة:

- تخصين قاعدة القرحة الحمضية (خلايا البزموت، السكرافات).
- تخصين الخلية (ميزوبروستول).

Bismuth chelate خلاصة البزموت

كان يُعتقد أصلاً بأن تحت سيطرة البزموت bismuth subcitrate، ثلاثى البوتاسيوم ثنائى سيطرة البزموت، (De-Nol) تعمل على نحو رئيسى كعالب مع بروتين في قاعدة القرحة لتكون غلالة coating تحمي القرحة من التأثيرات الضائرة للحمض، البيسين والصفراء. لذا وجد بأن خلاصة البزموت لها فعل ذو قيمة إضافية يتجلى بالشايط المضاد للملوية البوابية *Helicobacter pylori*، ولاسيما عند توليفها مع مضاد المكروبات (راجع أدناه).

تستعمل خلاصة البزموت من أجل القرحة المعدية والقرحة الاثنا عشرية الحميدة وتمتلك نجاعة علاجية تكافئ تقريباً مُناهضات مُستقبلة H₂ الهيستامينية. تبقى القرحة ملتصمة بخلاصة البزموت لفترة أطول مما هي مُناهضات مُستقبلة H₂

هو طبيعة دواء شائعة من مثبطات مضخة البروتون. يدخل الخلية الجدارية من الدم بالانتشار الأيونسي nonionic لكن يصبح متأيناً في الوسط الحمضي حول القنيات الإفرازية، حيث تُحبس وتتركز. كثيراً ما ترتبط في هذا الشكل الأنواع التفاعلية الكيميائية مع مجموعات السلفهيدريل sulphydryl groups على الصوديوم والبوتاسيوم أبتاز Na⁺/K⁺ ATPase. يسبب هذا التعطيل الإنزيمي اللاعكوس تثبيطاً عميقاً للإفراز الحمضي: تنقص جرعة 20 ميلي غرام مفردة 90% من إنتاج الحمض المعدى لأكثر من 24 ساعة. يتدرك degraded الأوميبرازول في باهاء منخفضة ويجب أن يعطى على شكل حبيبات مغطاة معوية enteric coated granules. يزاد التوافر المجموعي مع الجرعة ومع الزمن أيضاً نتيجة نقص تعطيل طبيعة الدواء عندما تنقص حوصلة المعدة.

التأثيرات الضائرة Adverse effects تتضمن الغثيان، الصداع، الإسهال، الإمساك والطفح ولكنها غير شائعة. ينبط الأوميبرازول عائلة 2C من جملة الستيوكروم P450، تنقص من استقلاب الوارفارين، الديازيبام، الكاربامازيبين والفنتيرين، ويعزز فعل هذه الأدوية (لكن التثبيط أقل مما هو بالسيميتيدين).

يعتقد أن استعمالها المديد كأدوية قوية مضادة للإفراز قد يزيد احتطار التكوّن الورمي المعدى. وقد اقترحت آليات مختلفة. إذ عندما يكبت الإفراز الحمضي، يطلق الغاسترين كاستجابة استتبابية homeostatic طبيعية. وينبه الغاسترين نمو الظهارة المعدية، التي تتضمن الخلايا المعوية أليفة الكروم enterochromaffin cells التي يمكن أن تتحول إلى أورام سرطانية carcinoid tumours؛ تطور بعض الجرذان هذه الأورام بعد التعرض المطول للجرعات العالية من الأوميبرازول. كذلك فإن نقص الهيدروكلورية hypochlorhydria المطول يساند على استعمار المعدة بالجرثيم، التي تمتلك احتمال تحول الترات المبتلعة إلى نيتروزامين مسرطنة carcinogenic nitrosamine. لم تقدم دراسات الترسد surveillance studies حتى الآن بينة على أن هذا الخطر حقيقي، وهو

میزوبروستول Misoprostol

تسهم البروستاغلانينات الداخلية المنشأ على نحو هام بكمال integrity مخاطية المعدة والأمعاء من خلال عدد من الآليات ذات العلاقة (راجع الفصل 15). إن الميزوبروستول هو مضاهي تخليقي للبروستاغلاندين E_1 الذي يُحصّن ضد تشكّل القرحة المعدية والإثنا عشرية عند المرضى الذين يأخذون مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs، بهذه الآليات "المُحصّنة للخلية" cytoprotective mechanisms المفترضة (راجع أدناه). يُكسّم هذا الدواء القرحة المعدية والإثنا عشرية غير المرتبطة مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، لكن يبدو أن الآلية هنا ذات علاقة بالخصائص المضادة للإفراز بدلاً من الفعل المُحصّن للحلّة.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. يُعد حدوث الإسهال والألم البطشي العابر المرتبط بالجرعة شائعاً. قد تعاني النساء من اضطرابات نسائية مثل التسقيع المهلي وغسرة الطمث؛ يمنع استعمال هذا الدواء في الحمل أو عند النساء اللواتي يحظّطن ليصبحن حوامل، فقد تكون نواتج الحمل مجهضة. تلجأ النساء في الواقع لاستعمال الميزوبروستول (اللامحدود) كمجھض في أجزاء من العالم الذي تكون فيه خدمة احتياجات مع الحمل صعبة.

استخدمت سابقاً مشتقات العرقسوس *Liquorice derivatives* (كريثوكسولون carbenoxolone) وخلاصة العرقسوس، من أجل القرحة الهضمية وقد تركت الآن.

استئصال الملوية البوابية

HELICOBACTER PYLORI ERADICATION

يشاهد استعمار المعدة بالملوية البوابية عملياً عند جميع المصابين بالقرحة الإثنا عشرية وحوالي 70 - 80% من المصابين بالقرحة المعدية؛ لا يشاهد هذا الترابط الوثيق في القرحة

المهستامينية، وربما يتعلق هذا بقدرتها وليس لعلاقة الأخير باستئصال الملوية البوابية *Helicobacter pylori*.

التأثيرات الضائرة Adverse effects. تسبب خلابة البرموت، لا سيما التركيب السائلة منها تسود اللسان darkens of the tongue، الأسنان والبراز؛ وتقل فرصة هذا التأثير بالأقراص، التي تكون أكثر قبلاً بسبب ذلك. ثمة امتصاص مجموعي قليل للبرموت من المستحضر الخالب، لكن يفرغ البرموت من الكمية لذا يجب الحذر باحتجاب إعطائه عند المصابين باختلال وظيفة الكلية. يستمر الإطراح البولي لعدة أشهر بعد إيقاف استعماله.

السكرالفات Sucralfate

هو معقد ملحي من سلفات السكروز وهيدروكسيد الألومنيوم. يطلق جزء الألومنيوم aluminium moiety في البيئة الحمضية للمعدة، بحيث يتطور إلى مركب ذو شحنة سلبية قوية ويرتبط مع جزيئات البروتين المشحونة إيجابياً التي ترشح transude من المخاطية المتضررة. فتكون النتيجة عجيبة لزجة تلتصق انتقائياً وتُحصّن قاعدة القرحة. يرتبط أيضاً مع البيسين والأحماض الصفراوية ويعطّلها. يمتلك السكرالفات قدرة مُستعِدلة للحمض مهمة، مما يشرح سبب عدم فعاليته في الداء الجزري المعدي المريئي (راجع أدناه). تساوي نفعه العلاجية في الشام القرحة المعدية والإثنا عشرية بنجاعة مُناهضات مُستقبلة H_2 المهستامينية تقريباً.

التأثيرات الضائرة Adverse effects قد يسبب السكرالفات إمساكاً وما عدا ذلك فهو جيد التحمل. قد يرتفع تركيز الألومنيوم في البلازما ولكن يبدو أن هذه المشكلة فقط بالاستعمال المديد المصابين باليوريميا uraemic، لاسيما هؤلاء الذين يحصرون للديال dialysis. لما كان الدواء فعالاً فقط في الحالات الحمضية، فيجب عدم أخذ مضاد الحموضة لمدة 30 دقيقة قبل جرعة السكرالفات أو بعدها. قد تتداخل السكرالفات على مستوى الامتصاص عند إعطائها المشترك مع السيروفلوكساسين، الثيوفيلين، الديجوكسين، الفينيتوين phenytoin والأميتريبتيلين amitriptyline، من خلال ترابطه الناجم عن شحنته السلبية القوية.

¹ Gonzales C H et al 1998 Lancet 351: 1624-1627

² First reported by B Marshall and R Warren (Lancet 1983 I. 1273 and 1273-1274). رجعت الجمعية مبدئياً مع الانتشار الواسع

لعدم التصديق ولعداء. ذكر وارن Warren في تقريره. "كنت أعمل في الباثولوجيا من يوم لآخر. كنت أحب البحث عن الأشياء الصعبة، رأيت شيئاً طريفاً، بدأت أساء". لقد رأى في بحرّة المعدة "العديد من الجراثيم

معالجة عدوى الملوية البوابية

TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

ينتج عن الاستئصال الناجح للملوية البوابية هدأة مديدة long-term remission للقرحة بسبب انخفاض معدلات عودة العدوى، ولاسيما في الباحات التوطنية endemicity المنخفضة. يتحسن الكائن الحي للميترونيدازول-metronidazole، الأموكسيسيلين amoxicillin، الكلاريتروميسين clarithromycin، السراسيكلين tetracycline وأملاح البرموت bismuth salts، لكن يصعب استئصالها بسبب توضعها تحت الطبقة المخاطية. لقد اقترح العديد من التدابير لكن نجاعتها لم تكن تزيد عن 80 - 90% (راجع الجدول 1.11). إن المعالجة بدواء أو دوائين غير فعالة إنما تتضمن التدابير العلاجية الحالية ثلاثة أدوية أو أربعة. قد تزداد نجاعة مضادات الميكروبات antimicrobials كثيراً من خلال تحصيل المخاطية بمنشط مضخة البروتون، الرانيتيدين أو سترات البرموت (في الحالة الأخيرة، بالإضافة لفعله المضاد للميكروبات). يُعد من الأهمية أن تكون المعالجة قصيرة، بسيطة وسائفة حيث قد تشجع على المطاوعة، لأن فشل إنجام المساق العلاجي يشجع على مقاومة مضاد الميكروبات. إن التدابير التي تحتوي مركبات البرموت كحاصنة protectant وحيدة للمخاطية أقل شعبية بسبب اكتناف إعطاء الجرعة أربع مرات يومياً وتكون غير سائفة لبعض المرضى. تتضمن التدابير العلاجية الفعالة ما يلي:

- منشط مضخة البروتون أو سترات رانيتيدين البرموت³ (مثل رانيتيدين بزموتريكس) مرتين باليوم + كلاريتروميسين 500 ميلي غرام مرتين باليوم + أموكسيسيلين 1000 ميلي غرام مرتين باليوم لمدة سبعة أيام.

- منشط مضخة البروتون أو سترات الرانيتيدين بزموت مرتين يومياً + كلاريتروميسين 500 ميلي غرام مرتين باليوم + ميترونيدازول 400 ميلي غرام مرتين باليوم لمدة سبعة أيام.

تُعد المقاومة للميترونيدازول مشكلة خاصة، يصل انتشارها إلى حوالي 80% في بعض البلدان، ولا سيما في البلدان

المصحوبة بمضاعفات المعالجة. مُضادات التهاب اللاسترويديّة. في المرضى المصابين بالقرحة الإثنا عشرية ثمة ترابط مع التهاب المعدة الغاري antral بينما يكون التهاب المعدة في القرحة أكثر انتشاراً في كافة أنحاء المعدة. لم يعرف كيف تذهب الملوية البوابية للتفرح الهضمي، لكن ترتبط العدوى المزمنة بهذا الكائن الحي الذي يتولد ضمن الطبقة المخاطية وتحتها، مع فرط غاسترين الدم hypergastrinemia وفرط الحموضة. قد ينجم فرط غاسترين الدم من نقص إنتاج السوماتوستاتين الغاري، الذي يبطئ تشكّل الغاسترين. أن تشكّل الأمونيا بوساطة يوربار الملوية البوابية قد يلعب أيضاً دوراً في ذلك. يوجد في التهاب المعدة الشامل تناقص في كتلة الخلية الجدارية ونقص في إفراز الحمض. يصاب جميع المرضى الذين لديهم استعمار بالملوية البوابية بالتهاب المعدة، بينما يصاب فقط 25% منهم بالقرحات والآفات الأخرى وقد تكون عوامل المضيف هامة.

تتضمن التأثيرات المحتملة الأخرى للعدوى المديدة بالملوية البوابية السرطانة المعدية والمفومة، لا سيما في النمط MALT (النسيج اللمفاوي المتربط بالمخاطية Mucosa Associated Lymphoid Tissue). قد يؤدي استئصال الكائن الحي organism هذا لثراء resolution الورم الأخير.

يمكن كشف الملوية البوابية هيستولوجياً من الخزعات النوية التي يُحصل عليها إما بتظير المعدة، أو بأسلوب كيميائي حيوي. يُحضر نموذج خزعة التظير الداخلي endoscopic biopsy specimen في اختبار CLO في مُستشَبَت يحتوي على اليوريا وعلى مُشعر يبدل اللون إذا أُنتجت الأمونيا. إن مثبتات مضخة البروتون ومركبات البرموت تكبت الملوية البوابية ولكن لا تستأصلها، وقد تكون النتائج إيجابية كاذبة إذا نفذت أي من هذه الاختبارات خلال شهر من أخذ هذه الأدوية.

بتماس قريب من سطح الطهارة... يبدو أنه نمو على نحو نشيط وليس ثلوث". وهنا بدأت قصة الملوية البوابية (Lancet 2001 345: 694) helicobacter.

³ مركب من الرانيتيدين مع البرموت والسترات يطلق الرانيتيدين والبرموت.

مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية والمعدة

NSAIDs and the Stomach

تكتب سوبياً حوالي 500 مليون وصفة من مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية في المملكة المتحدة، ويصاب حوالي 10 - 15% من المرضى بعُسرة المُضَم عندما يتناولون هذه الأدوية. تتطور التآكلات erosions المعدية عند 80%، لكنها تكون محدودة ذاتياً. تحدث القرحات المعدية والإثنا عشرية عند حوالي 1 - 5%. يزداد الوقوع على نحو حاد مع العمر عند الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً، ويتضاعف اختطار القرحات ومضاعفاتها عند المرضى فوق عمر 75 عاماً وعند المصابين بفشل قلبي أو لديهم تاريخ تفرح هضمي أو نزف. قد يكون الإيبوبروفين ibuprofen أقل احتمالاً في إحداث هذه المشاكل من باقي مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية.

آلية سمية المخاطية المعدية

MECHANISM OF GASTRIC MUCOSAL TOXICITY

يمارس الأسبرين ومُضادات الالتهاب اللاستيرويدية الأخرى تأثيراً مضاداً للالتهاب من خلال تثبيط إنزيم السيكلوأكسجيناز (COX) (راجع الفصل 15). يتحلل هذا الإنزيم بشكين متماثلين. يُكْتَفَّ COX-1 في تشكّل البروستاغلاندينات، التي تُحصن مخاطية المعدة، بينما COX-2 يُحرّض استجابة للمنبهات الالتهابية ويُكْتَفَّ في تشكّل السيوكينات الضارة للخلية. تثبط معظم مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية كلا الشكين المتماثلين لذلك فإن التأثير المضاد للالتهاب النافع يتعادل مع احتمال إصابة مخاطية المعدة الناجم عن نفاذ depletion البروستاغلاندينات. يؤدي ذلك إلى تأثيرات مؤذية تتضمن تناقص الجريان الدموي للمخاطية وتناقص السعة المفرزة المُحصّنة protective للمحاط وأيون البيكربونات. إن الأسبرين فعول potent ولا سيما في هذا الجانب، ربما يتج ذلك عن حقيقة تثبطه المتعذر العكس

الأفريقية جنوب الصحراء sub-Saharan Africa. قد يعكس ذلك الاستعمال الزائد extensive use لمُضاد للكرويات من أجل العدوى الحوضية والعدوى الأخرى، والتي تكون أكثر شيوعاً عند النساء. إن المقاومة للكلايثراميين أقل شيوعاً ولكن قد تصل حتى 10 - 15% في بعض المجتمعات. ليس من الضروري عادة تحقيق استئصال ناجح ما لم تستمر الأعراض عند المريض. يكون اختبار نَفَس اليوريا⁴ urea breath test مفيداً كطريقة غير باضعة في مثل هذه الظروف. إن التدابير المُضادة للمكروبات المستعملة في استئصال الملوية البوابية لا تخلو من اختطار حدوث حالات من التهاب القولون (الغشائي الكاذب) المترابط مع المضاد الحيوي.

ملاحظة تحذيرية A cautionary Note. تُكتسب العدوى بالملوية البوابية في الطفولة المبكرة، من المحتمل من خلال الطريق الفموي - البرازي. إن الحكمة الشائعة التي تقول أن "الملوية البوابية الجيدة هي الملوية البوابية الميتة" قد لُطِّفت باحتمالية أن ينجز الكائن الحي (أو على الأقل غميطات معينة منه) وظيفة مفيدة. يستند هذا المنظر على البيئة بأن أعراض الجزر المعدي المريئي قد تسوء أحياناً، وبأن الاستجابة قد تتناقص تجاه مثبطات مضخة البروتون، بعد استئصال الملوية البوابية. يتزايد القلق كثيراً مع ازدياد وقوع السرطانة في الموصل junction المعدي المريئي الذي يرتبط وبالتالي مع تناقص انتشار العدوى بالملوية البوابية.

الخلاصة In summary، تُعد المعالجة الاستئصالية للملوية

البوابية:

- مُستطبة في القرحة المعدية والإثنا عشرية غير المترابطة مع استعمال مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAID، واللمفومة المعدية (ولا سيما لمفومة MALT)،
- غير مُستطبة في التهاب المريء الجزري، و
- ذات قيمة ملتبسة في عُسرة المُضَم اللائقراطية nonulcer dyspepsia بعد اكتشافها العارض، ومن أجل إبقاء سرطان

⁴ يقيس اختبار نَفَس اليوريا ثاني أكسيد الكربون CO₂ الموسوم شعاعياً في هواء الزفير بعد ابتلاع اليوريا الموسومة، باستثمار حقيقة أن الكائنات الحية تنتج اليورياز Urease وتستطيع تحويل اليوريا إلى الأمونيا.

الوقاية من القرحة الهضمية المحدثه بمضادات

الالتهاب اللاستيرويدية

PREVENTION OF NSAID-INDUCED PEPTIC ULCERS

إن هذا الأمر يتعلق بصفة خاصة بالمسنين ومرضى آخرين ذوي الخطر المرتفع (راجع أعلاه). ينقص الميزوبروستول misoprostol وهو بروستاغلاندين تخليقي بجرعة 800 مكرو غرام يومياً مقسمة على 2 - 4 جرعات من وقوع التقرح المعدى والإثنا عشري ومصاعفاته بحوالي 40% عندما يعطى بالمشاركة مع مضادات الالتهاب اللاستيرويدية. يحد الألم البطنى والإسهال من استعماله؛ ينقص تصنيف الجرعة halving the dose من وقوع التأثيرات الضائرة، على حساب نقص التأثير المحصن protective. كذلك تعد مشبطات مضخة البروتون، في الجرعات المحدثه للالتام، شبيهة في نجاعتها للجرعات العالية من الميزوبروستول. تعرض مناهضات مستقبلية H_2 بعض التحصين ضد قرحة الإثنا عشري ولكن ليس ضد القرحة المعدية.

ما زالت البيئة على أن استئصال الملوية البوابية هي ذات منفعة مثاراً للجدل.

التبيط الانتقائي Selective inhibition لإنزيم COX-2 له غرض الحفاظ على النشاط المضاد للالتهاب مع تجنب سمية مخاطية المعدة. يختلف الروفيكوكسيب Rofecoxib، السيليكوكسيب Celecoxib وميلوكسيام meloxicam في انتقائيتهم لإنزيم COX-2. يتشابه وقوع القرحة الهضمية ومضاعفاتها بالروفيكوكسيب مع ما يشاهد عند الإعطاء المشترك لمشبطات مضخة البروتون مع مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs اللاتقائية. يبقى بروفيكول profile التأثير الصائر لهذه الأدوية كاملاً حتى يتم تقييمه.

داء الجزر المعدي المريئي

Gastro-oesophageal reflux disease (GORD)

يحدث الجزر المريئي عند كل شخص غالباً ولكن تتطور المشكلة فقط عند ما تتكرر الترو، مع تعرض مخاطية المريء

للإنزيم COX، على خلاف مضادات الالتهاب اللاستيرويدية الأخرى التي تشط على نحو قابل للعكس ومعتمد على التركيز. يمكن أن يكون الترو المعدى المعوي هو مضاعفة لاستعمال جرعة منخفضة من الأسبرين.

إن مضادات الالتهاب اللاستيرويدية هي أحماض عضوية ضعيفة ويكون الوسط الحمضي للمعدة ميسراً لانتشارها اللاأيوني nonionic في الخلايا المخاطية المعدية. يسبب الساء pH المتبادل داخل الخلية تأين الأدوية وتراكسها في المخاطية بسبب عجزها عن الانتشار إلى خارج الخلية وهي هذا الشكل. يختلف النابومتون nabumetone عن باقي مضادات الالتهاب اللاستيرويدية بأنه غير حمضي nonacidic، ولذا فهو لا يتركز بشدة في مخاطية المعدة، وهذا يفسر جزئياً كون هذا الدواء أقل نزعة tendency لإحداث التروح الهضمي.

معالجة القرحة الهضمية المحدثه بمضادات الالتهاب اللاستيرويدية

TREATMENT OF NSAID-INDUCED PEPTIC ULCERS

سوف يسمح سحب مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs وكبت الحمض باستعمال جرعات معيارية من الأدوية المضادة للإفراز حدوث براء فوري لهذه القرحة، بحيث لن تنكس القرحة ما لم يستأنف استعمال هذه الأدوية. توصف مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs للعديد من المرضى بأسلوب غير ملائم، إذ يمكن السيطرة على أعراضهم بالباراسيتامول أو بمعالجة موضعية. قد يساعد تطبيق الكريمات الموضعية من مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAID فوق المفصل المصاب، لكن القرحة الهضمية قد تكون من مضاعفات المعالجة بمضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs المعطاة على شكل تحاميل مستقيمية rectal. يمكن لطليعة الدواء مثل سولينداك sulindac، الذي يستقلب لمشتقات مضادة للالتهاب، أن تسبب قرحة.

للحمض والبسین علی نحو مديد. تتضمن العوامل المساهمة في
بأثولوجية الجزر pathological reflux ما يلي:

- قصور المصرة المعدية المريئية.
- تأخر تصفية المريء للحمض.
- تأخر تمرير المعدة.

تعد حرقه الفؤاد heartburn العرض الشائع، ويعاني
15% تقريباً من السكان الغربيين من ذلك بانتظام. يصاب ما
يقارب 50% بالتهاب المريء، لا ترتبط وحامة المرض مع
الأعراض. تتضمن المضاعفات الرئيسية الأخرى النزف الحاد
أو المزمن، التضيق المريئي وحول باريت Barrett's meta-
plasia، الذي يحمل اختطراً زائداً لسرطانة المريء. لا توجد
بينة على أن الملوثة البوابية تُكثف أمراض pathogenesis
الجزر المعدية المريئية.

التدبير العلاجي للجزر المعدية المريئية

MANAGEMENT OF GORD

يجب أن يُنصح المريض بتخفيف وزنه، إذا كان ذلك
ملائماً له، وينصح المدخنون أن يتركوا التدخين، لأن
النيكوتين يرخي المصرة المعدية المريئية. يساعد رفع رأس
السرير بحوالي 15 - 20 سم بانقاص الجزر reflux الليلي. يجب
أن يُنصح المريض باجتناب الوجبات الثقيلة والأوضاع المؤهبة
للجزر (مثل الاضطجاع أو الانحناء خلال 3 ساعات من وجبة
الطعام). يجب اجتناب الأدوية التي تشجع على الجزر إن
أسكن، مثل الأدوية ذات النشاط المضاد للسكارين (مضادات
الاكتئاب الثلاثية الحلقات)، ومرحيات العضلات الملساء
(النترات ومُحصرات قناة الكالسيوم) أو مركبات الثيوفيلين.

مُضادات الحموضة Antacids تُساعد في التحكم

بأعراض الجزر الخفيف عندما تُوحد بانتظام بعد الوجبات مع
جرعات إضافية عند الحاجة. تفيد مستحضرات مُضادات
الحموضة المشتركة مع الألبينات alginate بصفة خاصة: لأن
الألبينات تنتج هلاماً عاتمة لزجة تحصر الجزر reflux وتُقلل
المريء على نحو مُحصّن.

كبت الحمض Acid suppression. تُعد مُناهضات

antagonists مُستقبلة H_2 بجرعاتها الاعتيادية في التثام القرحة
مفيدة في التدبير العلاجي القصير الأمد في معالجة التهاب
المريء الخفيف ولكنها أقل فعالية في المعالجات المديدة والصائنة
وستحدث الهدأة لدى ثلث المرضى فقط. إن منبهات مضخة
البروتون الآن هي أكثر الأدوية فعالية. إذ تفرج الجرعات
الاعتيادية المحدثة للتثام القرحة أعراض الجزر بسرعة وتحدث
التثام التهاب المريء عند معظم المرضى. قد يحتاج أحياناً
للجرعات العالية، ولا سيما من أجل المعالجة الصائنة. سوف
يبقى أكثر من ثلاثة أرباع المرضى بحالة هدأة بعد 12 شهراً
من المعالجة بمضخة البروتون.

الأدوية المؤيدة للحركية Pro-kinetic drugs. يمكن أن

تقوم المركبات المضادة للدوبامين مثل المتيوكلوبراسيد
ودوسيريدين بتلطيف أعراض داء الجزر المعدية المريئية بزيادة
توتر المصرة المعدية المريئية وبنية إفراغ المعدة (تُعد هذه الأفعال
إضافية إلى فعلها المركزي المضاد للقيء antiemetics، راجع
أدناه).

أساليب المعالجة Approaches to treatment. تُكثف

"خطوات البدء" بتعديل أسلوب الحياة (كما سبق) وإعطاء
مضاد الحموضة، والترقي عند الضرورة إلى مُهض مُستقبلة
 H_2 والأدوية المؤيدة للحركية، ويستخدم منبه مضخة
البروتون فقط عند هؤلاء الذين يمشلون بالاستجابة إلى
التدابير الأقل قوة. يدعو الأسلوب النقيض ("step down")
إلى التحكم السريع بالأعراض بمضخة البروتون ويلي
ذلك استبداله بمعالجات فعّالة potent بدرجة أقل، حيث تعابر
مقابل الأعراض. توحى البينة بأن الأسلوب الأخير قد يكون
ذو تكلفة فعّلية more cost-effective أكثر.

حالات مريئية أخرى

Other oesophageal conditions

قد يُساعد التشنج المريئي المنتشر بالإيزوسوربيد ثنائي
النترات isosorbide dinitrate 5 ميلي غرام تحت اللسان أو
10 ميلي غرام فمويّاً أو النيفيديبين nifedipine 10 ميلي غرام
تحت اللسان أو بلساً.

تَعَدُّ الأَرْتَخَاء *Achalasia*، الذي يوجد فيه فشل في ارتخاء المصرة المريئية السفلية، قد يفرج بالتوسيع بالبالون *balloon dilatation* أو حقن دِيَفَانِ الوَشِيْقِيَّة *botulinum toxin* في الموصل المَعِدِي المَرِيْثِي.

عُسْرَةُ الهَضْم اللَّاتَقَرُّحِيَّة NONULCER DYSPEPSIA

يوجد لدى العديد من المصابين بعُسْرَةُ الهَضْم اللَّاتَقَرُّحِيَّة شذوذ في التفريغ المَعِدِي وازدياد إدراك الألم في السبيل المَعِدِي المعوي، مما يوحي بأن الحالة جزء من طيف مُتَلَاَزِمَةُ القولون المُتَهَيِّج *irritable bowel syndrome* (راجع الفصل 32). قد يتحسن المصابون بألم شرسوفي مسيطر أو بأعراض جَزَرِيَّة *reflux symptoms* بتناول مضادات الحُمُوضَة البسيطة عند الحاجة. قد تتطلب الأعراض الأَوْحَم أدوية مضادة للإفراز، لا سِمْما مثبط مِضَخَّة البروتون، مع أن معدل الاستجابة أقل بحوالي (40 - 50%) مما هو عند المصابين بمرضيات موثقة. عندما يكون العرض الرئيسي هو التَطَبُّل *bloating*، يفضل إعطاء عامل مؤيد للحركية (ميٲوكلوبراميد أو الدومبيريدون، راجع ما سبق).

قد يتفَع المصابون بانتفاخ البطن من مواد طَارِدَات الأَرْيَاح *carminatives* التي تساعد في إخراج الغازات من المَعِدَة والأَمْعَاء. من الأمثلة: ثنائي الميثيكون *dimethicone*، والنع الفلفلي *peppermint*، والشيث *dill*، والأنيسون *anise*، والأعشاب الأخرى التي يشيع أن تتضمن المُسْكِرَات *liqueurs* (والمحاليب اللاكحولية) من أجل الرضع. ليست هذه المشكلة جديدة. إذ إن كلوديوس *Claudius* إمبراطور الرومان (10 - 54 قبل الميلاد) خطط لمرسوم شرعي لإطلاق الغاز من الشرج على المنصدة على نحو صامت أو ضوضائي بعد سماعه عن رجل بسيط عرض صحته للخطر بمحاولة لتقييد نفسه.

تؤخذ المواد المرَّة *Bitters* قبل الوجبات لتحسين الشهية. لم تستقم هذه المواد علمياً. وهي تتضمن الجنطيان *gentian*، جوز القِيء *nux vomica* والكينين *quinine*. يمكن أن توجد هذه المسححضرات في كتيبات الوصفات *formularies* وفي

خمر البحاريس (Dubonnet، Campari).

لا توجد فروق هامة إحصائية *significantly* في وُفُوع incidence الاستعمار بِالْمُلُوءَةِ التَّوْبِيَّة عند المصابين بعُسْرَةُ الهَضْم اللَّاتَقَرُّحِيَّة مقارنة مع عامة السكان ويقدم استئصال هذا الكائن الحي، في أفضل الحالات، تحسناً عرضياً مطولاً عند ربع المرضى (وهذه نسبة شبيهة بالاستجابة للفعّل *placebo* في هذه الحالة).

القيء Vomiting

إذا عجزنا عن نزع السبب الفوري للقيء، فيمكن الوقاية منه، أو كبحه بالأدوية على أقل تقدير. قلّما درست فارماكولوجية القيء حتى الحرب العالمية 1939 - 1945، عندما بلغ ذاء الحركة *motion sickness* أهمية عسكرية كإعاقة محتملة للزول إلى اليابسة من البحر اصطُغت لمواجهة المقاومة. لذلك قامت السلطات العسكرية البريطانية ومجلس البحوث الطبية MRC بتنظيم استقصاء حول ذلك. أرسل 70 جندياً إلى البحر في سفن صغيرة، كان الطقس قاسياً بدرجة كافية، جرى إعطاؤهم الأقراص الدوائية أو الأقراص الوهمية *dummy* مراراً وتكراراً وجرّت معانيه الأنواء لاكتشاف عدم المطاوعة. عادت السفن إلى اليابسة حيث أصيب أكثر من 40% من الجنود بالمقيء. "تمتع الرجال برحلاتهم إجمالاً؟" اعتقد بعضهم، بأن الأقراص أعطيت لهم لجعلهم يصابون بالاستفراغ "واعتقد بعضهم الآخر بحرم بنجاعة الأقراص الوهمية". استنتج من الأدوية المُخَسَّرَة، بأن الهْيوسِين *hyosine* (0.6 ميلي غرام أو 1.2 ميلي غرام) كان أكثرها فعالية⁵.

بعض الفيزيولوجيا SOME PHYSIOLOGY

يحدث القيء المفيد كآلية مُحصنة لسخلص من المواد الضارة أو المهيجة من السبيل المَعِدِي المعوي العلوي. يضبط فعل المقيء من قبل مركز المقيء الموجود بالَصَلَّة *medulla*. يتوضع بالقرب منه مراكز حشوية، تتضمن مركز التنفس،

⁵ Holling H E et al 1944 Lancet 1. 127

المصنفة أولاً كمناهضات مُستقبلة H_1 الهستامينية) في الفصل 21 و 29. ربما تفعل الأدوية ذات النشاط المضاد للمُسكارين مركزياً وفي السبيل المعدي المعوي. يُدين الفينوثيازين والوتيرفينون بنجاحتهما المضادة للقيء إلى حصار المُستقبلات الدوبامينية D_2 ولكنهما يدخلان الدماغ بسهولة وربما يتحان تأثيرات خارج السبيل الهرمي غير مرغوبة بحصار المُستقبلات D_2 في العقدة القاعدية؛ يمتلك العديد منها تأثيرات مضادة للمُسكارين.

الجدول 1.31: تصنيف الأدوية المضادة للقيء.	
مقر الفعل/التعليق	الدواء
	مناهضات مُستقبلة D_2 الدوبامين
gut والمعى CTZ	دومبيريدون Domperdone
gut والمعى CTZ	ميتوكلوبراميد metoclopramide
CTZ	هالوبريدول Haloperidol
CTZ ومركز القيء	فينوثيازينات: مثل phenothiazines
	كلوربرومازين chlorpromazine
	بروكلوربيرازين prochlorperazine
	ثي إيثيل بيرازين thiethylperazine
	مناهضات مُستقبلة $5HT_3$
gut والمعى CTZ	أوندانسترون Ondansetron
	غرايسيترون Granisetron
	تروبيسترون Tropisetron
	الأدوية المضادة للمُسكارين
مركز القيء والمعى	المبوسين hyoscyne وأدوية أخرى
	مصنعة أيضاً كمناهضة لمُستقبلة الهستامين H_1
	مثل cyclizine، السيكليرين
	البروميثازين Promethazine
	الديمهيدرينات dimenhydrinate
	عوامل أخرى
المعى (القيء الناجم عن الأدوية السامة للخلايا)	كورتيكوستيرويدات (ديكساميثازون)
	ميثيل بريديدينزولون
	كانابيويد (نابيلون)
	سزوديازيبين (لورازيبام)

ميثوكلوبراميد Metoclopramide

يفعل الميثوكلوبراميد مركزياً بحصر مُستقبلات D_2

الإلعاب والتحكم الوعائي، مما يزيد من الأحاسيس البادية prodromal للقيء. تُعد هذه المراكز غير منعزلة تشريحياً لكنها تولف شبكات مترابطة مع النوى في السبيل المفرد. إن مَرَكُزُ القيء لا يتبدى القيء، لكنه ينسق فعل القيء باستقباله منبهات من مصادر مختلفة، على خاص من:

- منطقة زناد المُستقبلة الكيميائية (CTZ)، هي باحة قريبة ذات تحسس بارز نحو فعل الأدوية والمواد الكيميائية الأخرى.

- الجهاز الدهليزي vestibular.

- المحيط، مثل تمدد المعى أو تهيجها، احتشاء عضل القلب، الحصة الصفراوية أو الكلوية.
- المراكز القشرية.

يحتوي مركز القيء ونواة السبيل المُفرد tractus solitarius العديد من المُستقبلات المُسكارينية كولينية الفعّل musc- *arinic cholinergic* والهستامينية H_1 ، وتُعد منطقة الزناد المُستقبلة الكيميائية CTZ غنية بمُستقبلات D_2 الدوبامينية؛ تُعد الأدوية التي تحصر هذه المُستقبلات فعالة كمضادة للقيء. يبقى الدور الدقيق وموضع مُستقبلات $5-HT_3$ (أوندانسترون)، راجع أدناه) في علاقته مع القيء غير محددتين ولكن قد يكتشف ذلك آلية مركزية ومحيطية.

الأدوية المضادة للقيء ANTIEMESIS DRUGS

يمكن أن تصنف بحسب ما يُظهرها (الجدول 1.31).

تمتلك الأدوية المضادة للقيء التي تؤثر على مركز القيء فعلاً مضاداً للمُسكارين (طرزها الرئيسي) وفعلاً مضاداً للهستامين (هيسين، بروميثازين)؛ تلطف هذه الأدوية القيء الناجم عن أي سبب. على نحو متباين، تُعد الأدوية التي تفعل في منطقة زناد المُستقبلة الكيميائية CTZ (هالوبريدول، أوندانسترون) فعالة فقط بالقيء الذي يتواسط تنبيه المُستقبلات الكيميائية (بالمورفين، الديجوكسين، الأدوية السامة للخلايا الورمية، اليوريمية). تفعل الأدوية الأكثر نجاعة efficacious على أكثر من مقر (الجدول 1.31).

وصفت الأدوية المضادة للمُسكارين (التي تتضمن تلك

الكيميائية CTZ في حالة العمل خارج الحائل barrier، مما يقلل من التأثيرات الضائرة في الجهاز العصبي المركزي. يستعمل الدومبيريدون في معالجة الغثيان والقيء المترابط باضطرابات معدية معوية ومع المعالجة الدوائية السامة للحليلة والمعالجات الدوائية الأخرى. قد يفيد أيضاً في التدبير العلاجي للتطبل bloating عند مرضى المصابين بعُسرة الهضم اللائقُرحية (راجع أعلاه). قد يسبب تشدي الرجل وثر اللن.

أوندانسيرون Ondansetron هو مُناهض انتقائي مُستقبلة 5-HT₃. يبدو أن الأدوية التي تمتلك هذا النشاط فعالة جداً ضد الغثيان والقيء احرص بالعوامل السامة للخلايا والمعالجة الإشعاعية. توحى البيانات بأن المعالجة المضادة للسرطان تطلق السيروتونين (5-HT) من الخلايا المعوية الأليفة الكروم من مخاطية المعدة (حيث يُقيم أكثر من 80% من سيروتونين الجسم) الذي يشط مُستقبلات نوعية في الأمعاء والجهاز العصبي المركزي فيسبب القيء⁶. لذا يكون الأوندانسيرون ذا فعل جزئي مركزي وجزئي محيطي. قد يعطى الأوندانسيرون حقناً وريدياً أو تسريباً قبل المعالجة الكيميائية للسرطان مباشرة (ولا سيما بالسيزيلاتين)، يتبع بإعطاء فموي حتى 5 أيام (عمره النصفى 5 ساعات). يبدو أن الدواء جيد التحمل ولكنه يسبب إمساكاً، صداعاً وشعوراً باليخ flushing في الرأس وفي الشرسوف. يُعد الفرانيسيترون granisetron والتروبيسيترون tropisetron شبيهان بالأوندانسيرون.

نابيلون Nabilone هو كانابينويد تخليقي synthetic cannabinoid وله خصائص شبيهة برباعي هيدروكانابينول tetrahydrocannabinol (المكون الفعال للحشيش) الذي يمتلك فعلاً مُضاداً للقيء. يستعمل لتبريج الغثيان والقيء الناجم عن الأدوية السامة للحليلة. تنصص تأثيراته الضائرة البيمرمة somnolence، جفاف الفم، نقص الشهية، الدوخة، الشفق euphoria، الاسزعاج، نقص ضغط الدم الوضعي، والمحيط والذمان. قد تتناقص هذه التأثيرات الضائرة

الدوبامينية في CTZ، ومحيطياً بتعزيز فعل الأسيتيل كولين في النهايات العصبية المسكارينية في الأمعاء. يرفع الميتوكلوبراميد التوتر في مصرة المريء السفلية، ويرخي الغار البوابي وقلنسوة الإثنا عشري ويزيد التمعج ويعمل على تفرغ الأمعاء العلوية. تستعمل الأفعال المحيطية لإفراغ المعدة قبل التحدير الإسعافي وفي المخاض. إذا أعطيت مادة أفيونية المفعول، فقد يفشل الميتوكلوبراميد بالتغلب على تثبيط الإفراغ المعدي المحرض بالأفيون ولذا يوجد اختطار حدوث القيء واستنشاق محتويات المعدة المتبقية. تُناهض التأثيرات المباشرة على الأمعاء بالأدوية المضادة للمُسكارين. ينتهي فعل الميتوكلوبراميد بالاستقلاب الكبدي (عمره النصفى 4 ساعات).

الاستعمالات Uses. يستعمل الميتوكلوبراميد من أجل الغثيان والقيء المترابط مع الاضطرابات المعدية المعوية، ومع الأدوية السامة للخلايا والمعالجة الشعاعية. يُعد مضاداً فعالاً للقيء في الشقيقة ويستعمل كعامل مؤيد للحركة prokinetic (راجع أعلاه).

التفاعلات الضائرة Adverse reactions هي مُميّزة لمناهضات مُستقبلات الدوبامين وتتضمن خلل التوتر خارج السبيل الهرمي (صغر torticollis)، تشنجات وجهية، صرر trismus، بوب شحوص البصر التي تحدث على نحو شائع عند الأطفال والبالغين الفتيان، وعند الأشخاص الذين يتلقون مُناهضات مُستقبلة الدوبامين الأخرى، مثل أدوية الفينوثيازين phenothiazine. يُغني الدواء المضاد للمُسكارين، مثل البنزاتروبيز المعطى وريدياً هذا التفاعل بسرعة. قد يسبب الاستعمال المديد خلل الحركة المتأخر عند المسنين. ينبه الميتوكلوبراميد إطلاق البرولاكتين وقد يسبب التشدي عند الرجال ودرّ اللبن lactation. قد يحدث أيضاً التمدل والإسهال.

دومبيريدون Domperidone هو مُناهض انتقائي مُستقبلة D₂ الدوبامينية؛ لا يشبه الميتوكلوبراميد فهو لا يمتلك أثراً شبيهاً بالأسيتيل كولين. عمره النصفى 7 ساعات. لا يبعد الدومبيريدون بسهولة عبر الحائل الدُمويّ الدماغي؛ لا يحد هذا من نجاعته العلاجية، إذ تكون منطقة الزناد للمُستقبلة

⁶ Cubeddu L X et al 1990 New England Journal of Medicine 322: 810

بالإعطاء المتزامن للبروكlorperazine معه.

معالجة الأشكال المختلفة من الداء

Treatment for various forms of sickness

داء الحركة MOTION SICKNESS

يمكن الوقاية بسهولة من داء الحركة أكثر من شفاؤه. فهو ينجم على نحو رئيسي من تنبيه مفرط للجهاز الدهليزي (ولا يحدث إذا خُرب التيه labyrinth). قد تسهم عوامل أخرى في حدوثه. إحصائياً *visually*، يمكن أن يكون التحرك الأفقي أكثر إزعاجاً، كذلك الأحاسيس المخرضة بالعطالة التجاذبية *gravitational inertia* للمعدة المليئة عندما يقوم الجسم بحركة عمودية. وتُعد البيئة هامة، فيما لو كانت مغلقة أو كريهة الرائحة أو مفتوحة ونشيطة، فإن داء الحركة هو مسألة معاناة شائعة بين الأشخاص في البحر الهائج. العوامل النفسية *psychological factors* التي تتضمن مشاهدة مصير أحد الرفاق، تُعد أيضاً هامة. يحدث تحمل الحركة عموماً على مدى أيام.

تتضمن الأدوية المستعملة في داء الحركة عوامل مضادة للمُسكارين مثل السيناريزين *cinmarizine*، السيكليزين *cyclizine*، الديمينهيسرينات، الهيوسين والبروميثازين.

للتوقية *For prophylaxis* يفضل أن يؤخذ مضاد القيء قبل ساعة واحدة من التعرض للحركة. يتوقع أن يُحصّن حوالي 70% عندما يعطى بجرعته الصحيحة وبالزمن الصحيح. عندما يبدأ داء الحركة، فقد يفشل إعطاء الأدوية فموياً، ويتطلب إعطاؤه بطريق العضل، تحت الجلد أو عن طريق المستقيم. قد يعطى الهيوسين على نحو بديل على شكل لطاحة جلدية، بذلك يجتنب الطريق المعوي. قد تكون الوقاية من الأعراض محتملة على حساب التأثيرات غير المرغوبة المزعجة أي: النعاس، جفاف الفم، وتعيم الرؤية.

القيء المحرض بالدواء

DRUG-INDUCED VOMITING

إذا لم يكن إنقاص الجرعة أو سحب الدواء المسيء من

الخيارات المتاحة فقد تجرى محاولة، غير مقبولة، لمعاكسته بدواء آخر. يفضل عموماً استعمال الكلوربرومازين *chlorpromazine* أو أحد الفينوثيازينات الأخرى أو الميتوكلوبراميد. يستجيب القيء المحدث بالأدوية الأفيونية المفعول لأحد الأدوية المستعملة في داء الحركة (راجع ما سبق)؛ يُشرك السيكليزين والمورفين في مركب *Cyclimorph*.

القيء الناجم عن الأدوية السامة للخلايا

VOMITING DUE TO CYTOTOXIC DRUGS

إن الوقاية والتلطيف في هذه الضائقة والتي غالباً ما تكون عرضاً وحيماً جداً في بعض أشكال معالجة السرطان، قد تسمح باستعمال أمثل لتدبير المعالجة الكيميائية، وتُجنب إدخال المريض إلى المستشفى. يُعد السيبلاتين مقيئاً بصفة خاصة. والأوندانسيرون (كما سبق) ذو فعالية عالية وكذلك يكون الديكساميثازون ناجعاً على الرغم من غموض طرز فعله. يفيد اللورازيبام *lorazepam*، على الرغم من التهذئة والانزعاج المحدد بالجرعة، كمُساعد يروود بالنسوة التي قد تحدّ من تطور القيء الاستباقي *anticipatory vomiting*. في القيء الوخيم الناجم عن الأدوية السامة للخلايا، يُعد الأوندانسيرون مع الديكساميثازون مع اللورازيبام أو بدونه (جميعها تعطى وريدياً) هي التوليفة الأكثر فعالية والجيدة التحمل. قد يعطى الميتوكلوبراميد بدلاً من الإندانسيرون إذا استعمل تدبير أقل إحداثاً للقيء، لا سيما عند المسنين الذين يكونون أقل استعداداً للتفاعلات خارج السبيل الهرمية.

القيء بعد التخدير العام

VOMITING AFTER GENERAL ANAESTHESIA

يتعلق القيء بعد العملية مع مدة التخدير وله أسباب عديدة. قد يستعمل الميتوكلوبراميد، مُضاعض مُستقبلة $5-HT_3$ مثل الأوندانسيرون أو مشتقات البوتيرفينون مثل الهالوبيريدول أو الدروبريدول *droperidol*. تصيب الحالة حوالي 30% من المرضى ويبدو أن التوقية الروتينية مبررة فقط عندما يكون الاختطار عالياً، أي عند المرضى الذين لديهم تاريخ قبيء بعد العملية أو داء الحركة، أو عندما يحمل القيء مخاطر، كما في الجراحة العينية.

GUIDE TO FUTURE READING

- Agreus L, Talley N 1997 Challenges in managing dyspepsia in general practice. *British Medical Journal* 315: 1284-1288
- Blaser M J 1998 *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *British Medical Journal* 316: 1507-1510
- Cohen S, Parkman H P 1995 Treatment of achalasia — from whalebone to botulinum toxin. *New England Journal of Medicine* 332: 815-816
- Costa S H, Vessey M P 1993 Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* 341: 1258-1261
- Danesh J, Pounder R E 2000 Eradication of *Helicobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. *Lancet* 355: 766-767
- De Boer W A, Tytgat G N J 2000 Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *British Medical Journal* 320: 31-34
- Fisher R S, Parkman H P 1998 Management of nonulcer dyspepsia. *New England Journal of Medicine* 339: 1376-1381
- Fox J G, Wang T C 2001 *Helicobacter pylori* — not a good bug after all. *New England Journal of Medicine* 345: 829-832
- Galmiche J P et al 1998 Treatment of gastro-oesophageal reflux disease in adults. *British Medical Journal* 316: 1720-1723
- Grunberg S M, Hesketh P J 1994 Control of chemotherapy-induced emesis. *New England Journal of Medicine* 329: 1790
- Mittal R K, Balaban D H 1997 The esophagogastric junction. *New England Journal of Medicine* 336: 924-932

يصل القيء لذروته بالأسبوع 10 - 11 وعادة ما يبرأ في الأسبوع 13 - 14 من الحمل. لا يتطلب الغثيان وحده معالجة أثناء الحمل. يمكن تحصيل الكثير بطمأنة المريضة بأن ذلك مشكلة عابرة ومناقشة النظام الغذائي، مثل تناول الطعام قبل النهوض في الصباح. قلما يتخذ قرار باستعمال الدواء، وعندها يفضل مُناهض مُستقبلة H_1 الهستاميني أو أحد مشتقات الفينوثازين مثل البروميثازين (راجع أعلام). على الرغم من أن عوز البيريدوكسين pyridoxine لم يشاهد كسبب لمُضاعفة القيء الحُملي البسيط، فإنه قد يحدث قيء حملي مفرط يتطلب سوائل وريدية وإضافة فيتامينات عديدة.

VERTIGO الدوار

يوصى باستعمال مجال كبير من الأدوية لمعالجة الدوار واضطرابات التية labyrinthine ولكن تفضل عموماً الأدوية المضادة للمُسكارين والفينوثيازينات. قد يستعمل السيكليزين أو البروكلوربيرازين لتفريج التربة الحادة. يستعمل البيتاهايستين betahistine (مصاهي هستاميني) بأس تحسين الدوران الدموي للأذن الباطنة في متلازمة مينير Menière؛ يستعمل كذلك السيبارين cinnarizine.

Intestines

الأمعاء

عديد السكاريد اللانشوي¹ (NSP)، غير قابل للهضم بالإنزيمات البشرية. قد تكون الألياف ذوابة، (بكتين Pectins، صمغ الغوار ispaghula guar) أو غير ذوابة (سلولوز cellulose، هيميسيلولوز hemicellulose، لغنين lignin). تمتلك الألياف غير الذوابة تأثيراً أقل من الألياف الذوابة على لزوجة محتويات الأمعاء ولكنها مُلَيِّنَات أقوى لأنها تقاوم الهضم في الأمعاء الدقيقة ولذا تدخل القولون السليم. تمتلك إضافة لذلك سعة واسعة على تثبيت الماء؛ لذا فإن غراماً واحداً من ألياف الجرر Carrot يستطيع أن يحمل 23 غراماً من الماء². يفترض بأن جسم الإنسان يُنقي الكربوهيدرات في القوت على مدى قرون، لذا فقد حَرَّمَ البشر أنفسهم من الألياف، بإتباع الملء الناقص *under-filling* للقولون الذي كان سبباً هاماً للإمساك والبواسير والداء الرثجي *diverticular disease*. تُعد عوامل البراز الكُثَلِيَّة التي تُضيف الألياف إلى القوت، الاختيار العلاجي لأجل الإمساك البسيط. فهي تعمل بزيادة الحجم وإنقاص لزوجة محتويات الأمعاء لتنتج برازاً كثلياً ليناً الذي يعزز النشاط الطبيعي لمُتَعَكِّس الأمعاء. لذلك يكون طرز فعل عوامل البراز الكُثَلِيَّة أكثر فيزيولوجية من باقي أنماط المُلَيِّنَات. يجب أن تؤخذ مع كميات كبيرة من السوائل (2 لتر يومياً على أقل تقدير).

الملخص

الإمساك والإسهال ومُتَلَزِمَةُ القولون المُنْتَهِيَج هي مشكلات شائعة. تعد أدواء الإسهال للدوائية سبباً هاماً للمراضة morbidity ومعدل الوفيات عالمياً، خصوصاً عند الرضع والأطفال. سوف تراجع التدابير العلاجية لهذه الحالات.

- الإمساك: طرزُ الفعل واستعمال الأدوية
- الإسهال (للمعالجة الدوائية وأهمية إعاضة السوائل والكهارل)
- داء الأمعاء الالتهابي inflammatory bowel disease
- مُتَلَزِمَةُ القولون المُنْتَهِيَج irritable bowel syndrome

الإمساك Constipation

إن مصطلحات المُسهِّل Cathartic, Purgative، الملين aperient, laxative والمُفرِّع evacuant جميعها مرادفات. وهي أدوية تُعزز التبرز كثيراً بإنقاصها لزوجة محتويات الأمعاء السفلية وتصنف كما يلي:

- عوامل البراز الكُثَلِيَّة.
- مُلَيِّنَات تَنَاضُجِيَّة.
- مُلَيِّنَات الغائط.
- مُلَيِّنَات منبهة.

عوامل البراز الكُثَلِيَّة STOOL BULKING AGENTS

الألياف الغذائية Dietary fibre تتضمن الألياف الغذائية جُدر الخلية والبَني الداعِمة supporting structures للحضرة والفواكه. أن معظم الألياف في نظامنا الغذائي هي على شكل

¹ يستعمل أيضاً مصطلح معقد مركبات الكربوهيدرات غير التوافر unavailable complex carbohydrate (UCC) وبدل على NSP (عديد السكاريد اللانشوي) مع النشا غير المهضوم (مقاوم).

² McConnell AA et al 1974 J Sci Food Agric 25: 1427

المُستحضرات الفردية Individual Preparations

النخالة Bran هي الأتالة المتبقية عندما يصنع الطحين من الحبوب؛ تحتوي ما بين 25% إلى 50% من الألياف. يمكن زياده الألياف في الفوت الطبيعي بأكل الخبز الأسمر wholemeal ونخالة الحبوب ولكن التحمض الكبير لهذه الإضافات قد يسبب ريحاً مزعجة (ناجمة عن تخمر الجراثيم في القولون).

تُعد الألياف (الذُّرْبَة) الزججة، مثل Ispaghula فعالة وسائعة أكثر من النخالة. يحتوي قشر قمح Ispaghula husk على اللِّثا mucilage (صمغ نباتي) والهيميسيلُولُوز الذي يتفخ بسرعة في الماء. يمتص الميثيل سيلُولُوز Methylcellulose الماء فيتفخ ويصبح غروائياً Colloid أكثر بحوالي 25 مرة من الحجم الأصلي، بأسلوبٍ مشابه، يتفخ جوز الزنج (الإسطرقلية)³ Sterculia عند مزجه مع الماء.

المُليِّنات التناضحية OSMOTIC LAXATIVES

قلما تمتص هذه المُليِّنات ولكنها تريد من الكتلة وتنقص لزوجة محتويات الأمعاء فتعزز البراز السائل.

بعض الأملاح اللاعضوية Inorganic salts تُثبت الماء في لمعة الأمعاء، أو تسحب الماء من الجسم إذا أعطيت على شكل محلول مفرط التوتر. عندما يكون الإمساك خفيفاً، فسوف يكفي هيدروكسيد المغنيزيوم ولكن تستعمل سلفات المغنيزيوم Sulphate magnesum (أملاح إبسوم⁴ Epsom salts) عندما يُحتاج لتأثير أقوى. يفعل هذان المركبان من أملاح المغنيزيوم خلال 2 إلى 4 ساعات. عندما تستعمل السلفات على نحو متواتر فإن الكمية القليلة الممتصة من المغنيزيوم قد تكون كافية لتسبب التسمم بالمغنيزيوم عند المرضى المصابين بعلّة كلوية، تشبه تأثيراتها العصبية المركزية نوعاً ما اليوريميا uraemia. تحتاج سلفات المغنيزيوم 50%

³ سُمِّيَ باسم سترقوليس Sterculinus، إنه الروم القديم، الذي يشرف على تسميد الأرض الرواحية.

⁴ إبسوم Epsom مدينة قرب لندن، معروفة الآن بماء النبع المعدني أبداً defunct وبساق الخيل.

(المفرطة التوتر) كجرعة وحيدة على شكل حقنة شرجية احتياسية retention enema فتتقص من ضغط السائل الشُعاعي في جراحة الأعصاب.

اللاكُولُوز Lactulose هو ثنائي سكاريد تخليقي. يؤخذ فمويّاً، لا يتأثر بإنزيمات الدهسكاريداز الموجودة في الأمعاء الدقيقة، ولا يمتص ولذا يفعل كملين تناضحي. قد يتطور التحمل. يستعمل اللاكُولُوز أيضاً في معالجة الاعتلال الدماغى الكبدي (راجع الفصل 33).

تستعمل المُليِّنات التناضحية على نحو متواتر لتصفية القولون من أجل الإجراءات التشخيصية أو الجراحية. تُغرغ الحقن التي تحتوي على الفُسفات أو السيترات القولون القاصي ويمكن أن تكون مفيدة في معالجة الإمساك للمعد obstinate عند المسنين أو المرضى المضعفين. تستعمل المستحضرات الفموية التي تحتوي على سلفات المغنيزيوم أو حمض السيتريك (Citramag) أو غليكول بولي إيثيلين (Klean Prep) في التحضير لتنظير القولون؛ وهي مصنوعة مع الماء لتشكل محلولاً مساوي التوتر وقد يجد بعض المرضى صعوبة في تحمل المحجوم الكبيرة. استعمل المانيتول المعادل التوتر isotonic mannitol للماية نفسها في الأيام المبكرة من تنظير القولون، ولكن تم التحلي عنه؛ إذ إن الهيدروجين المتحرر بفعل الجراثيم القولونية كان السبب في إطلاق انفجارات معوية متعددة باستعمال الإنفاذ الحراري diathermy. يستعمل بيكوسلفات الصوديوم Picosulphate على نحو متواتر كملين مبه (picolax)، وكبديل عن المُستحضرات التناضحية. يجب استعمال جميع هذه المُستحضرات بحرص عند المسنين؛ فقد تُعرض على التحفاف، ونقص حجم الدم واضطراب الكهارل.

مُليِّنات الغائط (المُطريبات)

FAECAL SOFTENERS (EMOLLIENTS)

تفيد الخواص المليئة لهذه العوامل في التدبير العلاجي للشق الشرجي (راجع أدناه) وفي البواسير.

دوكوسات الصوديوم Docusate sodium (دي أوكسيل سلفوسكسينات) يلين الغائط بخفضه التوتر السطحي للسوائل

والكسكارا cascara والراؤند⁵ rhubarb والصبر aloes. تتحرر مشتقات الأنثراكينون الذّوابة في الأمعاء الدقيقة وتمتص. تفرغ في القولون وتُفعل فيه مُشاركة تلك المواد التي نجت من الامتصاص، بعد تبديلها كيميائياً بفعل الجراثيم.

قد يلاحظ المرضى الذين يأخذون الأنثراكينون بأن بولهم أصبح بنياً (إذا كان حمضياً) أو أحمرأ (إذا كان قلوياً). قد يسبب الاستعمال المطول مُثلن melanosis القولون.

يجب تقادي مستحضرات الأنثراكينون المصنوعة من خلاصات نباتية خام لأنها تنقص من فعلها المعياري فتؤدي إلى نتائج غريبة الأطوار.

السنا، السنامكي Senna يتوافر كمستحضر معياري بيولوجي، كثيراً ما يستعمل للتفريغ عن الإنسان وإفراغ الأمعاء من أجل إجراءات الاستقصاء والجراحة. يؤثر خلال 8 - 12 ساعة.

دانثرون Danthron يتاح دانثرون كمستحضر معياري بتوليفة مع مُليّنات الغائط البولوكسامير 188 poloxamer (co-danthramer) ودوكوسات الصوديوم (co-danthrusate). يؤثر خلال 6 - 12 ساعة. أظهرت الدراسات على القوارض بينة احتمال الاختطار السرطن فيجب احتتاب التعرض المديد للدانثرون.

المُسهلات القوية Drastic purgatives (ريت الخروع castor oil، الكسكارا cascara، شب الليل⁶ jalap، الخنظل colocynth، فينول فثالين phenolphthalein، podophyllum) جميعها متروكة.

التحاميل والحقن الشرجية Suppositories and enemas

قد تستعمل التحاميل (بيساكوديل، غليسرين) للحصول

⁵ في آخر القرن الثامن عشر، وضع البريطانيون أساليب للتجارة مع الصين حيث فُهِلت باستهجان؛ لقد تبين أن لدى الموظفين الصيني اعتقاد mandrins بأن الإنكليز يخافون من لبوت بالإسك إدا حرموا من الرواد (Rhubarb) (Rheum palmatum) إحدى صادرات الصين.

⁶ أصبح رجن فسي في القرن التاسع عشر كان يسو نحو إفريقيا بأخذ حبوب سميت موقظات ليفيمستون Livingstone's Rousers التي تألف من الرواد وشب الليل jalap وكالوميل، والكين، British Medical Journal 1964 2: 1583.

في الأمعاء. يسمح هذا بزيادة وجود الماء في الغائط. يبدو أنها تمتلك خصائص منبهة للأمعاء ولكنها ضعيفة نسبياً. يفعل دوكوسات الصوديوم في خلال يوم أو يومين. أما البولوكساميرات Poloxamers، مثل بولوكسالكول Poloxa-lkol، فإنه يفعل على نحوٍ شبيه بتوليفة مع العوامل الأخرى.

البارافين السائل Liquid paraffin هو زيت معدني خامل كيميائياً وغير قابل للهضم. يعزز مرور الغائط اللين. يكون موجوداً غالباً في المُستحلبات emulsions مع هيدروكسيد المغنيزيوم. قد تسرب الجرعات الكبيرة خارج الشرج مُسبة إزعاجاً فيزيائياً واجتماعياً. إن البارفين الذي يؤخذ فموياً لفترات طويلة، خصوصاً عند الليل، قد يرتشف ويسبب التهاباً رئوياً شحمانياً مزمناً. وهي حالة غير اعتيادية نتجت عن محاولات للمريض، مغنسي هار، أن يزلق حنجرتة بالبارافين السائل. بسبب هذه المساوء فقد انحدر استعماله وينبغي ألا يستعمل على نحو مديد كمين.

المُليّنات المنبهة STIMULANT LAXATIVES

تزيد هذه الأدوية من حركة الأمعاء بآليات مختلفة؛ قد تسبب معصاً بطيئاً، ويجب أن تستعمل بحذر عند الحامل، وأن لا تستعمل مطلقاً في حال الاشتباه بانسداد الأمعاء.

بيساكوديل Bisacodyl ينبه النهايات الحسية في القولون بفعل مباشر من السمّة lumen. يُمد فملاً فموياً في خلال 6 - 10 ساعات، وتعمل التحاميل خلال ساعة واحدة. تُنقص تحاميل البيساكوديل عند المرضى المسنين، من الحاجة المنتظمة إلى الحقن الشرجية. لا توجد تأثيرات غير مرغوبة هامة.

بيكوسلفات الصوديوم Sodium picosulphate تشبه ما سبقها وتُستعمل لإفراغ الأمعاء في الإجراءات الاستقصائية أو الجراحة.

غليسيرول Glycerol يمتلك تأثيراً منبهاً خفيفاً على المستقيم عندما يعطى على شكل تحاميل.

مجموعة أنثراكينون The anthraquinone group تتضمن هذه المُليّنات السنا senna والدانثرون danthron

إنه لمن الأسهل التوقي من الاعتماد على الملينات أكثر مما هو الشفاء منها؛ يشعر المرضى بأنهم يفهمون أمعاءهم أكثر من أي شخص آخر، وربما يمتد هذا الرأي إلى أعضاء أخرى، عدا الكبد. هناك اعتقاد في بريطانيا، بأن الأمراضات يمتلكن فهماً بذهياً عن الأمعاء ويُكرّ ذلك على الأطباء.

قد يؤدي الاستعمال المفرط للمسهلات المنبهة ولاسيما عند المسنين إلى نفاذ وخيم للماء والكهارل، حتى إلى شلل بنقص بوتاسيوم الدم، سوء امتصاص واعتلال معوي فاقد للبروتين. تُعد المسهلات خطيرة إذا أعطيت للمصابين بالأم بطيبة غير مشخصة، بداء الأمعاء الالتهابي أو بانسداد الأمعاء. يجب عدم استعمالها لتفريغ المستقيم من الغائط المتيسر، لأنها ستفشل وتسبب الألم. يجب أن تكون المعالجة الأولية لهذه الحالة بالحقن الشرجية، لكن تتطلب أحياناً النزاع الإصبعي digital removal، الذي يأمر به عموماً الطبيب المتعسر، وينجز من قبل طبيب مبتدئ. قد يساعد العامل الكتلي أو ملين الغائط في الوقاية من النكس.

الإسهال Diarrhoea

يتراوح مجال الإسهال من علة خفيفة مزعجة اجتماعياً إلى سبب رئيسي للموت وسوء التغذية بين الأطفال في البلدان الأقل تطوراً؛ يسبب الإسهال الحاد المعدي المعوي 4 - 5 مليون وفاة حول العالم سنوياً. تمتلك الأدوية مكاناً في التدبير العلاجي ولكن تعطي الأولوية للعلاج الذي يحافظ على توازن السوائل والكهارل.

بعض الفيزيولوجيا SOME PHYSIOLOGY

يفرز حوالي 7 - 8 لترات litres من الماء والكهارل عند البالغ الطبيعي يومياً في السبيل المعدي المعوي. تمتص جميعها مع سوائل القوت من الخلايا الظهارية في الأمعاء الدقيقة

⁸ قتل إمبراطور الرومان نيرون (37 - 68 ميل الميلاد) حالته المصابة بإمساك وخيم بإعطاء أمر إلى الأطباء أن يعطوها "ملياً ذا قوة مينة". اسولى على أملاكها قبل موته تماماً، ونعدت الرغبة بحيث لا شيء يمكن أن يعلت منه (سوتونيوس suetoniوس (Trans) غير).

على فعل معوي خلال ساعة واحدة. تسبب الحقن الشرجية التبرز بتلين الغائط وتهديد الأمعاء. تستعمل في التحضير للجراحة والفحص الشعاعي والتنظير الداخلي⁷. تستعمل عموماً المستحضرات مع فُسفات الصوديوم، التي تمتص بصعوبة وتثبت الماء في الأمعاء. تتضمن الحقن الشرجية زيت الفول السوداني arachis oil لتلين الغائط المنحشر impacted faeces.

سوء استعمال الملينات Misuse of laxatives

الاعتماد Dependence (أي المعاقرة abuse) قد ينشأ بمحاولة استعمال الملينات خلال العلة أو في الحمل، أو قد يعتقد الفرد خطأً بأن حركة الأمعاء اليومية أساسية من أجل الصحة، أو بأن الأمعاء تمتص على نحو غير تام بطبيعتها، وبذلك ينفسر هذا الفرد بإسهال منتظم. بقي ذلك على نحو فعال من العودة إلى العادات الطبيعية لأن إفراغ الأمعاء بالمسهلات المنبهة القوية يفرغ القولون كاملاً، بينما يفرغ التبرز الطبيعي القولون النازل فقط. يتبع التوقف عن استعمالها لعدة أسابيع بعدة أيام من الإمساك الحتمي ريثما تتجمع مواد كافية لتعيد الحالة لطبيعتها؛ قد يقنع تأخير العودة المريض بالحاجة للاستمرار باستعمال المسهلات purgatives. إن الاعتماد على الملينات، الذي يكون مجرد انفعالي emotional في البداية، قد يتبع باعتماد فيزيائي، لذا لن تفتح الأمعاء من دون مسهل. يمكن أن تسبب المعاقرة المطولة ضرراً للأعصاب وتؤدي إلى قولون ونائي atonic colon.

⁷ قد تثير الحقن الشرجية نوبات نفسية اجسامية/جنسية يتراوح بحاها من الاستعمال المتواتر من أجل تخيل التطهير الذاتي (الرحض القولوني colonic lavage) إلى حالة غير اعتيادية من حقنة قاطع إليزير Illinois (الولايات المتحدة 1966 - 75)، هو رجل قد اتحم سكر الطاليات وأعطى الحقن الشرجي بالقوة. حُلّد عمله في أغنية من قبل فرانك زابا Frank Zappa ©1978 Zappa Family Trust. Reprinted by permission): "The Illinois Enema Bandit, I Heard he's on the loose, I Heard he's on the loose, Lord, the pitiful screams, Of all them college-educated women....Boy He'd just be tyin' 'em up, (They'd be all bound every one of 'em up with all the bag fulla, The Illinois Enema Bandit Juice..."

تسبب ضرراً في الامتصاص)، داء الأمعاء الالتهابي وسوء امتصاص المعديات الناجم عن المرض. يحدث على نحو شائع كذلك كظاهرة لاضطراب حركية الأمعاء في غياب مرض واضح (راجع أدناه). قلماً ينجم الإسهال عن أورام السبيل المعصي، المفروزة مثل الورم السرطاني أو فيوما Vipoma (ورم يفرز VIP: أي الببتيد المعوي الفعال في الأنوعية).

مماذج حركية الأمعاء Motility patterns in the
Bowel. قد يكون العامل الهام في الإسهال فقدان التقلصات القطعية segmenting contractions الطبيعية الذي يؤثر إمرار المحتويات، وهكذا يكون لأي موجة تمعجية peristaltic تأثير دفعاني أكبر. تخرج التقلصات القطعية لعضلة المساء المعوية محتويات الأمعاء. كثيراً ما يكون لدى المصابين بالإسهال نشاط قطعي تلقائي في القولون السيني sigmoid أقل مما هو عند الأشخاص ذوي عادات معوية طبيعية، ويكون النشاط عند المصابين بالإمساك أكبر. تنقص الأدوية المضادة للحركة من الإسهال (راجع أدناه) بازدياد التقطع segmentation وتنبيط التمعج.

معالجة السوائل والكهارل

FLUID AND ELECTROLYTE TREATMENT

Oral rehydration therapy المعالجة بالإمهاء الفموي

(ORT) تكفي المعالجة بالإمهاء الفموي مع محلول غلوكوز كهربي لمعالجة معظم نوب الإسهال المائي الناتجة عن التهاب المعدة والأمعاء الحاد. تُعد المعالجة بسيطة، فعالة، رخيصة وسهلة الإعطاء لأجل الحالة المميته المحتملة، يجب أن تكون المعالجة بالإمهاء الفموي ORT مرتبة كمعالجة متقدمة رئيسية. فهي تُعد فعالة بسبب استمرار نقل الغلوكوز المُقترن مع الصوديوم أثناء الإسهال وهكذا يعزز إعاضة الماء والكهارل المفقودة في البراز.

Oral rehydration (ORS) أملاح الإمهاء الفموي

salts: توصي منظمة الصحة العالمية WHO/اليونيسف

UNICEF بالتركيب التالي:

كلوريد الصوديوم 3.5 غرام/لتر

والغلظة. يتبع الماء المدروج التناضح الذي ينجم عن زيجان الكهارل عبر ظاهرة الأمعاء، وتعد آليات نقل الصوديوم والكلوريد مركزة في التسبب بالإسهال وتديره العلاجي، ولاسيما الإسهال الناجم عن الجراثيم والفيروسات. تُقدّم الطاقة لهذه العملية من نشاط صوديوم بوتاسيوم أنبار $Na^+/K^+ ATPase$.

يتأثر امتصاص الصوديوم من الظهارة epithelium بما يلي.
 • دخول الصوديوم المُقترن مع الغلوكوز sodium-glucose- coupled entry. يبه الغلوكوز امتصاص الصوديوم ويجرف تدفق الماء الناتج الإضافي من الصوديوم والكلوريد معه (العائق المذيب Solvent drag). تبقى هذه الآلية الهامة فعالة في السببات المختلفة من الإسهال، ويُعد تحسين امتصاص الصوديوم والماء بواسطة الغلوكوز (والأحماض الأمينية) هو الأساس في تدابير الإمهاء الفموي (راجع أدناه). يتنبه امتصاص الصوديوم والماء في القولون بواسطة أحماض دهنية قصيرة السلسلة (راجع ما سيأتي، معالجة الإمهاء الفموية المرتكرة على الحبوب cereal-based ORT)

• دخول الصوديوم المُقترن مع الأيونات sodium-ion- coupled entry. يدخل أيون الصوديوم Na^+ وأيون الكلوريد Cl^- إلى الخلية الظهارية، إما كزوج ، أو كما يبدو عادة، بوجود تبادل مزدوج: Na^+ (خارج الخلوي) مع H^+ (داخل الخلوي) و Cl^- (خارج الخلوي) مع $2OH^-$ أو $2HCO_3^-$ (داخل الخلوي). تحتوي محاليل الإمهاء rehydration الفموية الصوديوم، الكلوريد والسكرتونات.

الإفراز Secretion هو عملية معاكسة للامتصاص. تنقل الخلايا الحبيثة crypt الكلوريد على نحو فاعل إلى داخل لمعة الأمعاء ويتبعها الصوديوم والماء استجابة لمنبهات متعددة. ينظم هذا التقارن تنبيه- إفراز بواسطة أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي cAMP وكذلك GMP، الكالسيوم، البروستاغلاندينات والليكوترينيات.

ينجم الإسهال Diarrhoea عن فقدان التوازن بين الإفراز وعود الامتصاص للسوائل والكهارل؛ ثمة أسباب عديدة تتضمن العدوى بالكائنات الحية المعوية (التي تنبه الإفراز أو

كلوريد البوتاسيوم	1.5 غرام/لتر
سيترات الصوديوم	2.9 غرام/لتر
غلوكوز لا مائي	20.0 غرام/لتر

يقدم هذا التركيب 90 ميلي مول/لتر من الصوديوم، 20 ميلي مول/لتر من البوتاسيوم، 80 ميلي مول/لتر من الكلوريد، 10 ميلي مول/لتر من السيترات، 111 ميلي مول/لتر من الغلوكوز (إجمالي الأسمولية 311 ميلي مول/لتر).⁹

يوجد العديد من التركيبات الأخرى مع قليل من الصوديوم (راجع كتيب الوصفات الوطنية).¹⁰

سوف نقف على معالجة الإسهال بالأشربة اللاكحولية التجارية لوحدها بسبب محتواها المنخفض جداً من الصوديوم (عادة أقل من 4 ميلي مول/لتر). قد يستعاض الغلوكوز بركيزة أخرى مثل الغليسين glycine أو مسحوق الرز. إن أملاح الإسهال الفموي التي أساسها من الحبوب cereal-based، المعتمدة في الحقيقة على النشا Starch (لتنج الغلوكوز) من مصادر عديدة (الرز، القمح، الذرة، البطاطس) تمتلك ميزة مكافحة الإسهال بدرجة فعالة أكبر من المستحضرات التي أساسها من الغلوكوز glucose-based. قد يكون ذلك بسبب تفاعل النشا غير القابل للهضم في القولون إلى أحماض دهنية قصيرة السلسلة، التي تنبه الامتصاص القولوني للصوديوم والماء. هكذا فإن كل أسره في العالم تستطيع أن تجد المكونات الأساسية لمزيج الإسهال الفموي الفعال: وهي الحبوب مع الملح.

يمكن معالجة معظم الحالات على نحو كاف بالمشاورة الحريضة على المدخول الفموي، لكن يُعد نفاذ السوائل والكهارل خطيراً، خاصة عند الأطفال وقد يحتاج الأمر إلى

⁹ تتوافق المحاليل المنخفضة الصوديوم التي تنقص الأسمولية (250 ميلي مول/لتر) مع احتياج أقل لتسريب السوائل الوريدية غير المهدول، ومع حجم برار أقل أو قيء أقل، وقد تفضل الآن Hahn S et al 2001 British Medical Journal 323: 81-85.

¹⁰ إن تركيبة منظمة الصحة العالمية ومنظمة الأمم المتحدة للطبفة والأمومة تتضمن تركيزاً أعلى من الصوديوم، بحسب تركيز الصوديوم في البراز الإسهالي، لكن ربما تعصف التركيبات عالية الغلوكوز glucose ومخفضة الصوديوم عند الرضع، الذين يفقدون كمية أقل من الصوديوم في برازهم.

إعاصة السوائل الوريدية في المستشفى. لا تعد الأدوية المضادة للحركية antimotility ملائمة في الإسهال الوخيم عند الأطفال الصغار؛ إن أي تأثير هامشي قد تمتلكه من المحتمل أن يُعادل التأثيرات الضائرة الخطيرة (انظر أدناه).

الأدوية المضادة للإسهال

ANTIDIARRHOEAL DRUGS

تُمة غطان من الأدوية التي غالباً ما تستعمل على شكل توليفة combination.

الأدوية المضادة للحركية Antimotility drugs

تفعل هذه الأدوية على عضلة الأمعاء فتؤخر إمرار محتويات الأمعاء مما يسمح بزمان أكبر لامتصاص الماء.

الكودين Codeine، (عمره النصفى 3 ساعات) ينشط الكودين المستقبيلات الأفيونية المفعول في العضلات الملساء للأمعاء فينقص من التمعج ويزيد من التقلصات التقطعية. قد يتطور التحمل بالاستعمال المطول، كما قد يحدث الاعتماد (نادراً). يجب احتياجه عند المرضى المصابين بالداء الرئجي diverticular disease لأنه يُزيد من الضغط داخل اللعنة.

ديفينوكسيلات Diphenoxylate (عمره النصفى 3 ساعات) يرتبط بنويماً مع الببتيدين ويؤثر في الأمعاء بأسلوب مشابه للكودين. يُقدّم الدواء ممزوجاً مع جرعة متدلة trivial dose من الأتروبين (لمنع معاقته) مثل co-phenotrope (Lomotil). قد يسبب الدواء العثيان، القيء، الألم البطنى واخمود في الجهاز العصبي المركزي. يتبع الجرعة المفرطة من اللوموتيل Lomotil حمود تنفسي قد يكون خطيراً، قد يحدث لمدة 16 ساعة بعد ابتلاع الدواء بسبب تأخر التفريغ المعدي.

لوبيراميد Loperamide (عمره النصفى 10 ساعات) يشبه بنويماً الديفينوكسيلات. يبقى طرز فعله عامضاً ولكن يحدث اختلال دفتانسي لمحتويات الأمعاء بتأثيراته على العضلات الدائرية والطولانية المعوية الذي قد ينجم جزئياً على الأقل عن فعله على المستقبيلات الأفيونية المفعول. قد يسبب اللوبيراميد غثياناً، قيئاً ومغصاً بطنياً. يبدو أن احتمال معاقرة الدواء منخفضة.

تُناهض أفعال الكوديين، الديفيوكسيلات، واللوبيراميد بالنالوكسون naloxone.

تحذير Warning. ينبغي ألا تعطى الأدوية المضادة للحركية لمعالجة الإسهال الحاد عند الأطفال، ولا سيما الرضع، أو المصابين بالداء المعوي الالتهابي النشط، لأن هناك خطر في التسبب بالعلوص الشللي paralytic ileus، والحمود التنفسي عند الرضع.

الأدوية التي تزيد مباشرة لزوجة محتويات الأمعاء
Drugs that directly increase the viscosity of gut content

الكاولين Kaolin والطباشير chalk هما من المساحيق المُنزعة. تكون لهما العلاجات هاشية كما يظهر في حقيقة مشاركتها مع دواء أفيوني المفعول. تفيد عوامل التشكل الكتلي مثل ispaghula والميثيل سيلولوز والإسטרغولية sterculia (راجع أعلاه) في الإسهال الناتج عن الداء الرتجي، ولأجل إنقاص سوائل الغائط عند مرضى فقر اللغائفي ileostomy وفقر القولون colostomy.

إسهال المسافرين TRAVELLERS' DIARRHOEA

يُعد إسهال المسافرين مألوفاً وقد اكتسب أسماء شعبية إقليمية: الخطوة 2 - الأزتية Aztec 2-step، مونتيروما روفج Rangoon Runs، Montezuma's Revenge، طوكيوترونس Tokyo Trots، جيبي تومي Gypsy Tummy، هونغ كونغ Hong-Kong Dog، استوماك أنجليس Anglais والدار البيضاء Casablanca Crud، تشير جميعها إلى بعض الباحات areas التي تُعد خطيرة على الزائرين. يشير الاسم المكسيكي "إسهال السياح turista" إلى الذين يعانون منه على نحو رئيسي.

تُعد معظم الحالات مُعدية infective، وتشارك نصف حالات الإسهال التي تصيب الزائرين للبلدان المدارية وشبه المدارية مع سلالات من الإشريكية القولونية Escherichia coli المُنتجة للديفان المعوي enterotoxigenic؛ تُعد الجراثيم الأخرى المُتضمنة الشيغلة Shigella والسلمونيلا Salmonella، الفيروسات المُتضمنة عائلة النوروك Norwalk family،

والطفيليات (خاصة الجيارديّة اللَّمبيّة Giardia lamblia) متورطة أيضاً. يتميز أن الانتقال يكون غالباً غير متغير عن طريق ابتلاع الطعام والماء الملوثين مما يشر إلى الطريقة الأكثر فعالية لإنقاص هذا الاختطار.

يمكن السيطرة على الإسهال المائي الحاد عند البالغين بمحاليل الإنهاء الفموي وأحد الأدوية المضادة للحركية، على الرغم أن تطيل البطن في الحالات الخفيفة الذي يسببه هذا الدواء يُعد أقل قبولاً من البراز الرخو. يدوم الإسهال عادة لمدة 2-3 أيام، وقد يكون مزعجاً اجتماعياً، وإذا فشلت المعالجات العرضية، فسوف يكون الأميوكينولون Amino-quinolon مثل السيترُوفلوكساسين 500 ciprofloxacin مبي غرام مرتين يومياً فعالاً. إن استعمال مُضادات الميكروبات antimicrobials في إسهال المسافرين لا يزال موضع جدل (راجع أدناه)، ولكن يُقدر معظم المُعانون التفريع الذي يحصلون عليه بقرص أو قرصين من الدواء.

لقد أظهرت المعالجة المضادة للميكروبات الأنثائية prophylactic antimicrobial therapy إنقاصها لوقوع نوب الإسهال، لكن استعمالها الروتيني يحمل اختطار إعاقه تشخيص المدى الخطيرة. تكون القضية الأوسع هي إمكانية تطوير وانتشار كائنات حية تقاوم المُضاد الحيوي، لذلك فإن أي منافع فردية يجب أن تقارن مع الاختطار على المجتمع في المستقبل. يجب عدم استعمال مُضادات الميكروبات إتقائياً في أكثر الحالات لكن السيترُوفلوكساسين (500 ميلي غرام مرة يومياً) قد يكون مبرراً عند الأفراد الذين يتوجب إبقاءهم بصحة جيدة عندما يسافرون لفترات قصيرة إلى الباحات العالية الاختطار.

الإسهالات العدوائية النوعية

SPECIFIC INFECTIVE DIARRHOEAS

تتوافر المعالجة الكيميائية من أجل كائنات حية نوعية معينة، مثل داء الأميبات، داء الجيارديا والحمى التيفية.

الإسهال المحرض دوائياً

DRUG-INDUCED DIARRHOEA

تُعد مُضادات الميكروبات antimicrobials الأدوية الأكثر

ppressive الأخرى دوراً وقد أدت الدراسات الحديثة حول الآليات الالتهابية إلى إدخال معالجات ابتكارية لتبسيط العملية الالتهابية.

يجب في السُّورَات الحادة من داء الأمعاء الالتهابي استثناء العدوى المعدية المعوية دائماً بوساطة استجهار البراز Stool microscopy والزرع، واختبار ذيفان العُصَيَّة العَسِيرَة *Clostridium difficile*. إنَّ تدابير تصحيح فقر الدم، شدوَذات السوائل والكهارل وتحسين الحالة التغذوية العامة تُعد أيضاً هامة. يجب استعمال مُضادات الإسهال بحذر شديد في التهاب القولون النشط، ويمنع استعمالها عندما يكون المرض وخيماً. فقد تسبب توسعاً قولونياً سميّاً مع حدوث انتقَاب perforation.

التهاب القولون التقرُّحي ULCERATIVE COLITIS

أمينوساليسيلات Aminosalicilate

تصنَّع الأمينوساليسيلات الهذءَة عند مرضى التهاب القولون التقرُّحي (النكس والتراجع يحدث بعامل واحد من ثلاثة)، وقد تستعمل أيضاً في معالجة النوب الحادة (قد يحتاج أيضاً للكورتيكوستيرويدات).

السلفاسالازين Sulfasalazine (سالسيلازوسلفايريدين salicylazosulfapyridine، سالازوبرين salazopyrin) يتكون من مركبين هما: السلفايريدين وحمض 5-أمينوساليسيليك، يتصلان برابط الآزو Azo-bond. يصعب امتصاص السلفاسالازين من الأمعاء الدقيقة وتشطر الجراثيم القولونية رابط الآزو فتطلق أجزاء المكون. إنَّ الجزء الفعال علاجياً هو حمض 5-أمينوساليسيليك (5-ASA). يمتص السلفايريدين جيداً، يُستَـثَل في الكبد ويفرغ في البول؛ ليس له فعل علاجي في التهاب القولون ولكنه يشارك في آلية تولّد delivering حمض 5-أمينوساليسيليك في القولون.

يستعمل السلفاسالازين أيضاً كعامل مُحَوِّر للمرض a disease-modifying agent في التهاب المفصل الروماتويدي (راجع الفصل 10)، وقد أدخل السلفاسالازين بالأصل من أجل هذه الحالة في عام 1930. يتوفر كأقراص أو حقن شرجية

شيوعاً التي تسبب الإسهال ربما نتيجة تبديل التبيت المعوي bowel flora. قد يكون مجالها من عدم ملاءمة خفيفة، إلى تهديد الحياة المرتبط مع المضاد الحيوي (التهاب القولون الغشائي الكاذب)، الناجم عن استعمار الأمعاء بالمُطَيِّبة العَسِيرَة *Clostridium difficile*. تصيب الحالة بصفة خاصة المرضى المسنين في المستشفى. إنَّ الكلينداميسين clindamycin والجِّلث الثالث من السيفالوسبورينات أكثر عرضة لإحداث هذه المضاعفة، بينما لا تكون شائعة بمجموعات الكينولون والأمينوغلوكوريد. تكون المعالجة بالفانكوميسين vancomycin أو الميترونيدازول metronidazole.

قد تسبب أيضاً مضادات الحموضة الحاوية على المغنيزيوم الإسهال، كما تسببه مُضادات الالتهاب اللاسترويدية والليثيوم.

الإسهال الإفرازي SECRETORY DIARRHOEAS

الأوكتريريد Octreotide، هو بيتيد تخليقي يُشاطر تماثل الحمض الأميني مع السوماتوستاتين (راجع الفصل 37). فيثبط إطلاق الببتيدات التي تتواسط إفرازات هضمية معينة، وربما يستعمل للتفريج عن الإسهال الناتج عن أورام سرطانية carcinoid tumours والفيوما vipomas.

داء الأمعاء الالتهابي

Inflammatory bowel disease

يصعب فهم إمرأى داء الأمعاء الالتهابي. قد تُكَنِّه آليات مناعية، وتتضمن المستضدات المحتملة الجراثيم المعوية والظاهرة المعوية. لقد وصفت أيضاً شدوَذات في الوسائط الالتهابية؛ أُقترح وجود فقدان للتوازن بين سيتوكينات الطليعة الالتهابية و-تريكات-، المُضادة للالتهاب التي قد تُحدد الاستعداد susceptibility، مع ذلك فقد تكون الشدوَذات المشاهدة ببساطة ثانوية للملية المرضية.

تتضمن الأدوية الرئيسية المستعملة في معالجة التهاب القولون التقرُّحي وداء كرون الأمينوساليسيلات aminosalicylates والكورتيكوستيرويدات corticosteroids. يكون طرُّز فعلها غامضاً. تمتلك أيضاً كابتات المناعة immunosuppressants

احتباسية أو تخاميل.

إلى حامل حامل inert carrier. يتحرر 5-ASA بعد انشطار روابط الآزو بالجراثيم القولونية.

الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids

الحقن الشرجية والتحاميل Enemas and suppositories. عندما يكون التهاب القولون التقرحي مُحددًا في نصف القولون الأيسر، فيمكن صط السُّورات exacerbations التي لا تستجيب للأمينوساليسيلات لوحدها غالبًا بالحقن الشرجية للستيرويد. سوف تصل بالإعطاء الملام إلى الشية الطحالية ولأجل ذلك يجب أن يقوم المرضى بالاضطجاع لمدة 30 دقيقة بعد إدخال الحقنة الشرجية. يبدو أن المُستحضرات الرغوية الأساس foam-based تغطي غاطية القولون بكفاءة أكثر من التركيبات المائية.

قد تكون الحقن الشرجية الستيرويدية غير فعالة عند المصابين بالمرض المحدود في بضع سنتي مترات القاصية من المستقيم، لأنها سوف تُؤتسي إلى القطعة الملتهبة الدانية. تُعد تخاميل الستيرويد مُساعدة غالباً في هذه الحالة. إن المصابين بالتهاب القولون القاصي يكونوا عُرضةً لتحميل الغائط faecal loading فوق القطعة الملتهبة ويمكن أن يؤدي ذلك إلى إسهال فائض overflow diarrhoea ويسبب للأنهتاهب. يمكن كشف تحميل الغائط بصورة البطش الشعاعية المستقيمة وتعالج بالملينات؛ يُعد هذا التقدم المأمون للعملية الأنتهائية مقيداً إلى القولون القاصي. يجب عدم استعمال الأدوية المضادة للإسهال مهما كان السبب لأنها قد تثير المشكلة. يجب التشجيع على تناول كميات كافية من الألياف الغذائية والسوائل، وقد تساعد عوامل البراز الكُتلية في التحصين ضد تحميل الغائط.

الكورتيكوستيرويد المجموعي Systemic corticosteroid

يجب أن تعالج النوب الونخيمة المعتدلة من التهاب القولون التقرحي بالكورتيكوستيرويدات المجموعية، وعادة ما تكفي المُستحضرات الفموية. إن من الأهمية إعطاء الدواء الكافي لَضبط العملية الأنتهائية (الجرعة الدتية من الريدنيزولون 60 ميلي غرام يومياً). يجب أن تبدأ الاستجابة خلال 10 - 14 يوماً وإذا لم تبدأ فحجب أن يُدخل المريض إلى المستشفى لمعالجة أكثر تركيزاً تتضمن الكورتيكوستيرويد

تنتج التأثيرات الضائرة بشكل كبير من جزء السلفوناميد sulphonamide وتتضمن الصداع، التوعك، القهم، العثيان والقيء؛ تُعد هذه التأثيرات متعلقة بالجرعة وشائعة عند المُؤسّتين البطيئين slow acetylators (للسلفوناميد). تتضمن التفاعلات الأرجية الطفح، الحمي والتهاب العقد اللمفية؛ قلما تحدث قلة الكريات البيض ونُدرة المحببات. قد يصبح الذكور عقيمين نتيجة قلة النطاف ونقص تحرك النطاف sperm motility، يُعكس هذا إذا استُبدل السالازوبرين بالميسالازين mesalazine.

ميسالازين Mesalazine. إن المرضى غير المتحملين للسالازوبرين يتحملون عادة الميسالازين، الذي يشكل حمض 5-أمينوساليسليك (5-ASA). يختص الميسالازين بسرعة وعلى نحو تام في الصائم العلوي، ويُحضّر بحسب تركيبات مختلفة بحيث تؤخر من إطلاقه. تُغلّل أقراص أساكول Asacol بالراتين resin، الذي يذوب فقط في باهاء 7 أو أعلى، مفضلاً بذلك إطلاقه في اللعائفي والقولون. يمتلك البنتاسا Pentasa إطلاق بطيء ولكن الباهاء ذات علالة مستقلة بحيث يتحرر 5-ASA في السبيل المعدي المعوي. يدخل 5-ASA الدم وسرعان ما يصفى بالأستلة في الكبد ويفرغ من الكلية. إضافة إلى التركيبات العموية، فإن الميسالازين يتوافر على شكل حقن شرجية.

تتضمن شاكلة profile التأثيرات الضائرة العثيان، الألم البطنسي، الإسهال المائي (الذي قد يؤدي إلى التباس التشخيص عند المصابين بداء الأمعاء الالتهابي) والتهاب الكلية الخلالي. يجب مراقبة وظيفة الكلية بانتظام عند المرضى الذين يأخذون 5-ASA، خاصة المُستحضرات ذات الإطلاق الكبير في الأمعاء الدقيقة.

تمة مستحضرات آحران من 5-ASA يؤخران على نحو فعال إطلاق الجزء النشط حتى يصل المستحضر إلى القولون: الأولسالازين Olsalazine يتكون من جزئيتين من حمض 5-ASA مرتبطتين برباط الآزو، بينما بالسالازيد Balsalazide يتشكل من جزئي واحد من حمض 5-ASA مرتبط برباط آزو

أي عامل آخر كابت للمناعة (انظر أدناه). تستطب الجراحة إذا فشلت المعالجة الطبية في مكافحة المرض أو ترابط المرض مع تأثيرات ضائرة غير مقبولة.

داء كرون CROHN'S DISEASE

تعتمد المعالجة على سَعر المرض. يتشابه التدبير العلاجي لداء كرون القولونيسي كثيراً مع التهاب القولون التقرُّحي، أي بالأمينوساليسيلات والكورتيكوستيرويد. تُعد هذه الأدوية أقل قيمة في صيانة الهدأة في داء كرون مما هي في التهاب القولون التقرُّحي، على الرغم من أنها تساعد على إنقاص نكس المرض في مَقَرَاتِ المُفَاغِرَاتِ الجراحية surgical anastomoses. قلَّما تفيد مستحضرات الحَقْنِ الشَّرَاجِيَّةِ الموضعية بسبب التوزع اللطخي patchy للالتهاب وتوفير المستقيم.

يستجيب، بطريقة مختلفة عن التهاب القولون التقرُّحي، حوالي 50% من المصابين بداء كرون للميترونيدازول الذي يُعطى حتى ثلاثة أشهر، على الرغم من التأثيرات الضائرة المتضمنة عدم تحمل الكحول، وإن اعتلال الأعصاب المحيطية الناجم عن مثل هذه المعالجة المطولة غالباً ما يُقَيَّد استعماله. يفيد الدواء أيضاً في التحكم بداء الأمعاء الدقيقة والمحيطية بالشرح perianal وينقص من وقوع نكس المفاغرات بعد الجراحة. قد تكون مضادات المكروبات الأخرى خاصة السيبروفلوكساسين فعالة أيضاً.

يصيب داء كرون crohn الأمعاء الدقيقة على نحو معهود ناحية اللفائفي الأعوري ileocaecal، على الرغم من أنه قد يَكْتَسِفُ أي جزء من السيل للمعدي المعوي، نزولاً من الفم. يتعرض المصابون بالكتِّاف involvement الأمعاء الدقيقة لسوء التعذية المتواتر ومن الضروري تدخل طبيب اختصاصي بالنظم الغذائية؛ قد يتطلب ذلك تغذية معوية أو تغذية بالحقن. يُعد تخلل العظم شائعاً، خصوصاً إذا كان استهلاك الكورتيكوستيرويد عالياً.

إن السُّعْفاً سالازين والأولسالازين والبالسالازيد غير فعالة في داء كرون في الأمعاء الدقيقة لأن هذه الأدوية مصممة لكي تمرر 5-ASA في القولون. تطلق مسحضرات الليسالازين

وريدياً. يمكن تخفيض الجرعة على مدى 6 - 8 أسابيع حالما تتحقق الهدأة. يجب عدم فعل ذلك بسرعة كبيرة؛ إذ إن تدابير الإنقاص السريع للجرعة المستعملة في معالجة الربو لا تكون ملائمة من أجل داء الأمعاء الالتهابي.

يجب معالجة الثوب الوحيدة من التهاب القولون التقرُّحي في المستشفى بالكورتيكوستيرويد وريدياً. إن الخطر الرئيسي هو توسع القولون السمي والانتقَاب perforation، اللذان يمكن أن يحدثا على نحو مخاتل Insidiously. تفيد القياسات المنتظمة للطوق girth البطني وصورة البطن الشعاعية المستقيمة في رصد الاستجابة، التي يجب أن تشاهد خلال 72 ساعة. إذا لم تكن هناك استجابة فإن تجربة السيكلوسبورين (انظر أدناه) قد تحرض الاستجابة. فيما عدا ذلك فإن المعالجة هي الإستئصال العاجل للقولون colectomy.

سيكلوسبورين Cyclosporin قد يحرض على الهدأة عند بعض المصابين بالتهاب القولون التقرُّحي غير المستجيب إلى الكورتيكوستيرويد. يعطى الدواء بجرعة 2 - 4 ميلي غرام/كيلو غرام وريدياً حتى تتحقق الهدأة. يجب رصد وظيفة الكلية عن كثب لأن السيكلوسبورين سام للكلية (راجع الفصل 30). يُستبدل غالباً بالأزوثيوبرين azathioprine من أجل المعالجة المستدامة (انظر أدناه). يستعمل السيكلوسبورين فقط لتأخير الجراحة عند العديد من المرضى؛ سوف ينكس 50% من المرضى بعد سنة واحدة ويخضعون لاستئصال القولون.

يفاقم التدخين داء كرون Crohn، ولكنه يُحسن (على نحو شاذ) التهاب القولون التقرُّحي. قد تقدم لُطَاحَاتِ النيكوتين nicotine patches منفعة في التهاب القولون التقرُّحي لكن لا يُعد التأثير كبيراً بشكل كاف لتبرير استعمالهما الروتينيسية في التدبير العلاجي.

صيانة الهدأة Maintenance of remission

يمكن إنقاص الكورتيكوستيرويدات ببطء (راجع أعلاه) وبعداً بالمعالجة المستدامة بالأمينوساليسيلات. إذا كان المرض معتمداً على الكورتيكوستيرويد، فقد يستعمل الأزاثيوبرين أو

Mesalazine الـ 5-ASA بدرجة مرتفعة في الأمعاء وتضبط السوربات الخفيفة إلى المتوسطة من الداء اللفافي الأعوري عند حوالي 50% من المرضى، يُحتاج مع ذلك إلى جرعات عالية (Asacol 2.4 غرام مقسمة على جرعات، Pentasa 2 غرام مرتين يومياً).

يحتاج المرض الأكثر وخامة للكورتيكوستيرويدات لتحريض الهدأة (بريدنيزولون 60 ميلي غرام/ يومياً حتى تتحرض الهدأة، وتخفض الجرعة بمقدار 5 ميلي غرام/أسبوعياً). يستجيب حوالي 75% من المرضى. يُعد البوديزونيد-budesonide كورتيكوستيرويداً فعالاً نشيطاً موضعياً، وهو بديل يمكن أن يعطى إما فمويّاً أو كحقن شرجية. يُحضر المستحضر الفموي على شكل تركيبة ذات إطلاق آجل بحيث يؤتى الدواء إلى القولون الصاعد واللفافي. يُحدّ الاستقلاب الشامل بالمرور الأولي في الكبد من التوافر المجموعي Systemic availability والتأثيرات الضائرة المحتملة. يفيد البوديزونيد في المعالجة الصائفة لحوالي 30% من المصابين بداء كرون المعتمدين على الستيرويد.

قد تتطلب صيانة الهدأة إضافة الآزاثيوبرين أو أي دواء آخر كابت للمناعة (راجع أدناه). يسهم تدخين التبغ بالتأكد في النكس ويجب عدم تشجيعه بقوة.

قد يتسبب داء كرون بمضاعفات مثل تضيق الأمعاء، التاسور والإخراجات داخل البطن. تُعد الجراحة ضرورية غالباً لكن قد تكون التصيقات قابلة للتوسيع بالبالون بالتنظير الداخلي ويمكن أن تنزح الإخراجات تحت المراقبة بالتصوير الشعاعي.

المعالجة الغذائية Dietary therapy

هناك بيئة على أن التّظّم الغذائيّ السائلة liquid diets التي تستند على الأحماض الأمينية (نظام غذائيّ متوازن العناصر elemental diet) أو على قليل الببتيدات oligopeptides لمدة 4 - 6 أسابيع تكون فعالة مثل الكورتيكوستيرويدات في التحكم بداء كرون رغم أن النكس يُعد شائع عند توقف المعالجة. لا تكون المستحضرات المتوازنة العناصر سائفة بصفة خاصة وغالباً ما يجب إعطاؤها بواسطة

الأنبوب الأنفي المعدي، الذي يكون غير شائع لدى المرضى. إنها تستحق المحاولة في الحالات المقاومة على الستيرويد، ويفضلها أطباء الأطفال بصفة خاصة الذين يجهلون اجتناب الستيرويد الكظري بسبب تأثيراته الضائرة على النمو growth.

أضداد عامل النخر الورمي

Antibodies of tumour necrosis factor (TNF)

يسبب عامل النخر الورمي ألفا TNF α تنشيط الخلايا المناعية وإطلاق الوسائط الإنهائية، لقد وجد أن مشطبات TNF، انفليكسيماب infliximab وإيتانيرسبت etanercept (راجع الفصل 15) نافعة في داء كرون. سوف تخوض جرعة مفردة من مُضاد عامل النخر الورمي ألفا anti-TNF α على الهدأة عند حوالي ثلث المصابين بداء كرون المقاوم على العلاجات الاعتيادية، مع تحسن الثلث الآخر. يبدو أن جرعة مفردة أخرى بعد 8 أسابيع تسبب هدأة ذات ديمومة أطول، تفيد هذه المعالجة أيضاً في علاج ناسور كرون. تتضمن التفاعلات الضائرة الصداع، الغثيان والتوعك؛ قد تؤدي التسريبات المتكررة بعد فترات مطولة (1 - 2 سنة) إلى تفاعلات فرط الحساسية hypersensitivity reactions. تبقى نجاعته واحتمال تأثيراته الضائرة في المعالجة للمدبة (بما في ذلك تطور الحبابة) حتى تتوطد. لا توجد بيئة بأن الأضداد المضادة لعامل النخر الورمي ألفا ذات فعالية في التهاب القولون التقرحي.

الأدوية الكابتة للمناعة Immunosuppressive drugs

أزاثيوبرين Azathioprine يُعد فعالاً كعامل موفر للستيرويد steroid sparing agent في المعالجة الصائفة لداء كرون، قد يسمح استعمال هذا الدواء حتى 2 ميلي غرام/ كيلو غرام بسحب الكورتيكوستيرويد كله. يستعمل أيضاً للغاية نفسها في التهاب القولون التقرحي على الرغم من أن البيئة على نجاعته في هذا الاضطراب أقل إقناعاً. بما أن بدء فعل الآزاثيوبرين يتأخر حتى 8 أسابيع، فهو غير فعال في التحريض على الهدأة، وقد يؤدي إنقاص جرعة الستيرويد في الأسابيع الأولى من المعالجة الآزاثيوبرين إلى النكس. قد يسبب

الأملح الصفراوية في القولون إسهالاً الذي يمكن أن يفرج بالكوليستيرامين Cholestyramine. تعابر الجرعة المطلوبة مقابل الأعراض، أما جرعة البدء فهي 8 غرامات مرتين يومياً. يمكن للكوليستيرامين أن يرتبط بالعديد من الأدوية وينقص توافرها البيولوجي Bioavailability (راجع الفصل 7).

متلازمة القولون المتهيج

IRRITABLE BOWEL SYNDROME (IBS)

تصيب هذه الحالة 20% من السكان وهي السبب الأكثر شيوعاً للإحالة إلى طبيب الجهاز الهضمي. تتظاهر بضروب من الأعراض المعوية المتعددة التي تتضمن اضطراباً في عادات الأمعاء (إمساك، إسهال أو كلاهما)، والألم والتطبل البطشي. تتظاهر الأعراض المعوية العلوية بعسرة هضم لا تقرحة (راجع الفصل 31). تحدث جميع هذه الأعراض في غياب المرضيات الواضحة في السبيل المعدي المعوي، ومع ذلك فغالباً ما يكون لدى المصابين متلازمة القولون المتهيج IBS شذوذات في حركية الأمعاء. تكون الملامح الأخرى للحالة فرط التحسس الحشوي؛ يمتلك المصابين متلازمة القولون المتهيج عتبات منخفضة لأجل الألم من التمدد القولوني المعرض بفتح البالونات الموضوعة في الأمعاء. يطور نسبة من المرضى أعراض متلازمة القولون المتهيج بعد نوبة التهاب المعدة والأمعاء وأما حالات الكرب الانفعالي فهي عامل مؤثر هام. يُعد من الشائع تشاركتها مع الساثولوجيا النفسية، مع القلق وأحياناً الاكتئاب.

إن الركن الأساسي في المعالجة بعد الاستقصاء الملائم هي طمأننة المريض بأن الاضطراب سليم تماماً وبأن المال جيد. يجب أن يشجع المصابون بالإمساك السائد على زيادة السوائل والألياف في نظامهم الغذائي. قد تؤدي النخالة غير المصنعة unprocessed bran إلى تطبل مزعج وأرياح وغالباً ما يكون العامل الكتلي مثل قشر قمح ispaghula أفضل تحملاً.

يمكن أن يعالج الإسهال بدواء مضاد للحركية مثل اللوبراميد loperamide، وتصحح الجرعة بحسب الأعراض. تكون فُسفات الكوديين codeine phosphate فعالة على الرغم من أنها قد تسبب تدهئة.

الآزاثيوبرين كبت نقي العظم ويجب مراقبة العدّ الدموي blood count أسبوعياً لأجل الشهرين الأولين من المعالجة وكل شهرين بعد ذلك طالما أُخذَ الدواء.

يتظاهر عدم تحمل الآزاثيوبرين بتوعك، انزعاج بطشي وأحياناً بالحمى. يحدث التهاب البنكرياس حتى 3%. عادة ما تنتج هذه التأثيرات بسبب سلسلة الإيميدازول الجانبية Imidazole side chain للحزبة، وقد يكون المركب ثيوريدين mercaptopurine (وهو آزاثيوبرين بدون سلسلة جانبية) أفضل تحملاً وتتراوح جرعته ما بين 1 - 1.5 ميلي غرام/كغ.

السيكلوسبورين Cyclosporin. لا توجد بيئة جيدة بأن السيكلوسبورين فعال في داء كرون.

الميثوتريكسات Methotrexate يمكن أن يساعد في ضبط نكس داء كرون غير المستجيب للكورتيكوستيرويد أو الآزاثيوبرين. وقد كان نافعاً أيضاً في التهاب القولون التقرّحي. يتحدد استعماله القصير والطويل الأمد بشاكلة واسعة من التأثيرات الضائرة التي تتضمن كبت نقي العظم والتليف الرئوي والكبد (راجع الفصل 10).

حالات أخرى Other conditions

التهاب القولون المجهري

MICROSCOPIC COLITIS

تتصلى هذه الحالات بالإسهال: تكون مخاطية القولونية سليمة عياناً ولكن هيستولوجياً قد يظهر إما ارتشاح لمفاوي في المخاطية (التهاب قولون لمفاوي) أو تليف تحت البطانة (التهاب قولون كولاجيني). تُحرض المعالجة بالأمينوساليسيلات على الهدأة بحوالي 50% وقد نحتاج أيضاً للكورتيكوستيرويد.

سوء امتصاص الأملاح الصفراوية

BILE SALT MALABSORPTION

قد ينجم فشل عود امتصاص اللفائفي ileum النهائي للأملاح الصفراوية عن داء كرون أو قطع اللفائفي، ويحدث عند العديد من المصابين بالتهاب قولون مجهري. تسبب

relaxation therapy، المعالجة بالتنويم والمعالجة السلوكية المعرفية في حالات مختارة.

الداء الرتجي DIVERTICULAR DISEASE

يصيب الداء الرتجي 5 - 10% من السكان في العرب فوق عمر 45 عاماً؛ ويرفع معدل الوقوع إلى 80% عند هؤلاء فوق عمر 80. إن سوء حركة القولون مع ازدياد الضغط داخل القولون، والقوت ذي الدرجة العالية من الكربوهيدرات النقية والفقرية إلى الألياف الغذائية كلها عوامل ممرضة هامة. يعاني بعض المرضى من ألم بطني ينجم من سوء الحركة بينما يبقى الآخرون عديمي الأعراض. تحدث العدوى في الرتج عند الأقلية، مما قد يوجب للتمزق أو تشكّل الخراج.

يستجيب الداء الرتجي المصحوب بالأعراض لزيادة الألياف الغذائية، وإضافة عامل برازي كئلي. تُساعد الأدوية المضادة للتشنج في التحكم بألم تشنج القولون لكن الأدوية المضادة للحركة تشجع على ركود stasis محتويات القولون، وتزيد الضغط داخل القولون، ويجب اجتنابها. يتطلب التهاب الرتج diverticulitis معالجة بمضادات الميكروبات الواسعة الطيف لمدة 7 - 10 أيام (مثلاً السيبروفلوكساسين والميترونيدازول، أو الأمبيسلين، الجنتاميسين والميترونيدازول).

التحصين ضد سرطان القولون

PROTECTION AGAINST COLON CARCINOMA

قد تطور أدوية معينة دوراً مُحصناً ضد سرطان القولون. يتبين السبب على أساس ملاحظة تعبير السيكلوأكسجيناز وهو النظير الإنزيمي COX-2 الذي يزداد في أورام القولون السرطانية، وفي داء السليبات الغدومي adenomatous polyposis العائلي وهو حالة محتملة الخباثة. توحى البنية بأن الأسبرين وباقي مضادات الالتهابات اللاسترويدية قد تمارس أثراً مُحصناً من خلال تثبيطها هذا الإنزيم؛ قد تكون الجرعة المُحصّنة protective dose من الأسبرين أعلى من تلك المستعملة في المرض القلبي الوعائي، ولا بدّ من المقارنة الواضحة بين المنافع مقابل الاعتقارات الناتجة عن المضاعفات، على نحو خاص النزف المعدي المعوي. قد تمتلك مُثبطات

تعطى مضادات التشنج Antispasmodic (انظر أدناه) من أجل الألم البطني، على الرغم من وجود بيئة موضوعية قليلة لنجاعتها من التجارب السريرية ذات الشواهد. تتصاحب البنية بمضاعفات متغيرة الطبيعة لأعراض متلازمة القولون المتهيج، ويكون لدى المرضى الذين يعانون من هذه المضاعفات معدل عالٍ من الاستجابة للـ Placebo في هذه الحالة. ثمة صنفان رئيسيان من مضادات التشنج، الأدوية المضادة للمُسكارين والأدوية المرخية للعضلات الملساء ذات التأثير المباشر.

الأدوية المضادة للمُسكارين Antimuscarinic drugs

تُحصر هذه الأدوية الانتقال الكولينجي المفعول في النهايات العصبية خلف العقد اللاودية وتسبب ارتخاء العضلات الملساء. قد تكون الأدوية المضادة للمُسكارين التحليلية أي الديسكلومين dicyclomine والبروبانثولين propantheline الأكثر فائدة في متلازمة القولون المتهيج، لكن نجاعتها العلاجية غالباً محدودة بسبب تأثيراتها الأخرى المضادة لفعل الكولين. يمنع استعمال هذه الأدوية عند المصابين بالزرق glaucoma والحالة البروستاتية، ويجب نفاذها في حال الجزر reflux المعدي المرئي.

المُرخيات العضليّة الملساء الأخرى

Other smooth muscle relaxants

المبيفيرين Mebeverine هو مشتق من الريزيربين reserpine الذي يمتلك تأثيراً مباشراً على نشاط العضلات القولونية، يظهر ذلك في فرط الحركة القولونية على وجه الخصوص. بما أنه لا يمتلك نشاطاً مُضاداً للمُسكارين، فهو لا يُعرض لحدوث تأثيرات غير مرغوبة مزعجة من هذه المجموعة من الأدوية.

ألفرين Alverine وزيت النعنع الفلفلي peppermint oil يمتلكان أيضاً نشاطاً مرخياً للعضلات الملساء.

تفح تجربة الأميتريبتيلين amitriptyline بجرعة منخفضة (10 - 25 ميلي غرام عند الليل) عند المرضى الذين لا يستجيبون لمضادات التشنج، وفي حال الترابط مع الاكتئاب فقد يساعد إعطاء الجرعات الاعتيادية منه أو من باقي مضادات الاكتئاب الأخرى. ثمة مكان للمعالجة الاسترخائية

COX-2 الانتقالية ميزة في هذه الحالة.

الشَّقُّ الشَّرْجِيّ ANAL FISSURE

إن الشقوق الشَّرْجِيَّة مؤلمة بشدة نتيجة تشنج المصرة sphincter. استعملت المراهم المخدرة والعوامل الملينة للبراز كثيراً مع الجراحة (بضع المصرة الجانبي الداخلي) للإصابات الوخيمة، لكن قد يسبب هذا الإجراء سلس البراز نتيجة لفقدان التحكم بالمصرة. يكون البديل بالتطبيق الموضعي للنترات nitrate الذي يؤدي لإلتام ثلثي الشقوق الشَّرْجِيَّة. يجب تخفيف المُسْتَحْضَرَات إلى 0.2% إذ إن مثل هذا الاستعمال قد يتصاحب مع الصداع كمضاعفة؛ قد يتطور التحمل. أظهر الحقن داخل المصرة لذيفان الوَشِيقِيَّة botulinum toxin أيضاً فعالية في الشَّقِّ الشَّرْجِيّ.

دليل للقراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Almroth S, Latham M C 1995 Rational home management of diarrhoea. Lancet 345: 709-711
Eastwood M 1995 The dilemma of laxative abuse. Lancet 346: 1115

- Farrell R J, Reppercorn M A 2002 Ulcerative colitis. Lancet 359: 331-340
Ferzoco L B et al 1998 Acute diverticulitis. New England Journal of Medicine 338: 1521-1526
Goyal R K, Hirano I 1996 The enteric nervous system. New England Journal of Medicine 334: 1106-1115
Horwitz B J, Fisher R S 2001 The irritable bowel syndrome. New England Journal of Medicine 344: 1746-1850
Janne P A, Mayer R J 2000 Chemoprevention of colorectal cancer. New England Journal of Medicine 342: 1960-1968
Madoff R D 1998 Pharmacologic therapy for anal fissure. New England Journal of Medicine 338: 257
Midgley R, Kerr D 1999 Colorectal cancer. Lancet 353: 391-399
Podolsky D K 2002 Inflammatory bowel disease. New England Journal of Medicine 347: 417-430
Rabbani G H 2000 The search for a better oral rehydration solution for cholera. New England Journal of Medicine 342: 345-347
Schiller L R 2000 Pathogenesis and treatment of microscopic-colitis syndrome. Lancet 355: 1198-1199
Talky N J, Spiller R 2002 Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? Lancet 360: 555-564
Wright N, Scott B 1997 Dietary treatment of active Crohn's disease. British Medical Journal 314: 454-455

الكبد، السبيل الصفراوي، البنكرياس

Liver, biliary tract, pancreas

- تزداد حساسية الجهاز العصبي المركزي تجاه الأفيونات Opioids، المهدئات والأدوية المضادة للصرع.
- يزداد تأثير مُضادات التشنج الفموية بسبب اختلال عامل التشنج التخليقي.
- يتبدل توازن السوائل والكهارل. قد يكون احتباس الصوديوم أسهل بمُضادات الالتهاب الالاستيرويدية أو الكورتيكوستيرويدات؛ تصبح الوذمة والحبن أكثر مقاومة لمفعول المدرات البولية.

تبدلات الحرائك الدوائية في المرض الكبدي

PHARMACOKINETIC CHANGES IN LIVER DISEASE

يمتلك الكبد مدعراً استقلابياً كبيراً، ولا تحدث تبدلات هامة في إيداء الدواء إلا عندما يصبح المرض غير معاوض. يؤثر المرض الكبدي المتعسي Parenchymal مثل المرض الكبدي الفيروسي المزمن أو الكحولي، على النشاط الإنزيمي الاستقلابي الكبدي للدواء أكثر من حالات الركودة الصفراوية الأولية مثل التشمع الصفراوي الأولي، ومع ذلك فسوف تختل فيما بعد تصفية الأدوية التي تطرح أساساً عن طريق الإفراغ الصفراوي.

تؤدي إصابة الخلايا الكبدية (السمية، مرض مُعدي infectious) إلى نقص نشاط الإنزيمات المستقبلية للدواء، الذي يعكس تناقص التصفية البلازمية للأدوية التي استُقبلت. ثمة اختلاف كبير بين المرضى، وغالباً ما يترافق مع الأشخاص السليمين.

الملخص

بعد للكبد العضو الأهم حيث تتمثل فيه الأدوية بنويماً. قد تكون بعض المُستقلبات الناتجة عازلة بيولوجياً، بعضها فعال وبعضها الآخر سام (راجع الفصل 7). يتعرض الكبد إلى تراكيز عالية من الأدوية أكثر من معظم الأعضاء لأن معظم الأدوية تعطى فموياً وتمتص من السبيل المعدي المعوي. وهكذا يجب أن تمر الجرعة كاملة عبر الكبد لتصل إلى الدوران المجموعي.

ولهذا السبب يكون للكبد هدفاً سريع التأثير للإصابة بالمواد الكيميائية والأدوية، ويُعد اضطراب الوظيفة الكبدية سبباً هاماً لشدوذ إيداء Handling الدواء والاستجابة.

الأدوية والكبد

- تبدلات الديناميكا الدوائية والحرائك الدوائية
- وصف العلاج في المرض الكبدي
- الضرر الكبدي المُحرّض دوائياً
- مظاهر المعالجة

الأملاح الصفراوية وللحصباء الصفراوية للبنكرياس والأدوية

آثار المرض الكبدي Effects of liver disease

تبدلات الديناميكا الدوائية في المرض الكبدي

PHARMACODYNAMIC CHANGES IN LIVER DISEASE

يُظهر المصابون بمرض كبدي وحيم شدوذاً مميزاً في استجابة العضو الانتهاهي تجاه الأدوية. مثال ذلك:

جريان الدم الكبدي والاستقلاب

HEPATIC BLOOD FLOW AND METABOLISM

تحدث تبدلات معقدة في الجريان الدموي أثناء المرض الكبدي. تزداد المقاومة تجاه جريان الدم البابي الكبدي في التشمع، وتُنقِص التحويلات البابية المجموعية وداخل الكبدي من إتياء Delivery الدواء إلى الخلايا الكبديّة

يتعلق طراز التبدل الناجم عن المرض بالطريقة التي يعالج بها الكبد السليم كل دواء وكمية صنفان عامتان هما:

- الأدوية التي تستقلب بسرعة وذات الاستخلاص العالي *highly extracted* تمرر معدود غير الكبد. تتحدد تصفية clearance مثل هذه المركبات على نحو طبيعي بالجريان الدموي الكبدي ولكن في حالة مرض كبدي وخيم يُستخلص قسم صغير من الدواء من الدم حيث أنه يمر عبر الكبد نتيجة ضعف وظيفة الخلايا الكبديّة، وتسمح التحويلات البابية المجموعية Portasystemic لنسبة من الدم أن تتجاوز الكبد إجمالاً. لذا يكون التغير السائد في حرائك الأدوية التي تعطي فمويّاً بأن يزداد توافرها المجموعي *Systemic availability*. لذلك يجب أن تكون الجرعات الأولية لتلك الأدوية والجرعات المداومة Maintenance doses أقل من المعتاد. عندما تكون وظيفة الكبد عذبة بدرجة وخيمة فإن العمر النصفى للأدوية في هذا الصنف قد يطول أيضاً.

- الأدوية التي تستقلب ببطء وذات الاستخلاص الضعيف تمرر معدود غير الكبد. إن العامل الذي يحدد سرعة إخراج هذا النمط من الدواء هو السعة الاستقلابية *Metabolic capacity*، ويكون التبدل الرئيسي الناجم عن المرض الكبدي هو إطالة العمر النصفى $t_{1/2}$. لذلك فقد نحتاج إلى تطويل الفترة بين جرعات هذه الأدوية، ويزداد زمن الوصول إلى تركيز الحالة الثابتة steady state في البلازما (خمسة أعمار نصفية: $5 \times t_{1/2}$).

بروتين البلازما الرابط للدواء

PLASMA PROTEIN-BINDING OF DRUG

ينقص ارتباط الأدوية مع الألبومين عندما تنخفض التراكيز

البلازمية للألبومين نتيجة تخليق معيب. بالإضافة لذلك، فإن المواد الداعلية المنشأ المنصبة بالمرض الكبدي قد تزيح أدوية من مقرات ترابطها ببروتين البلازما. تقدم هذه التبدلات نطاقاً لتعزيز النشاط البيولوجي للأدوية، لكن ذلك يعدّ هاماً فقط للأدوية ذات الارتباط الشامل مع البروتين (>90%).

اعتبارات أخرى OTHER CONSIDERATIONS

يرتبط المرض الكبدي الوخيم اللاشعور -decompensated عند المصابين بعلّة كلوية عادة مع عواقب واضحة لتلك الأدوية التي تطرح بدرجة سائدة عن طريق الكلية. إذ يجب ترشيد الجرعة، عند وجود المرافق، من خلال رصد التركيز البلازمي، ومثال ذلك الثيوفيلين theophylline، والليدوكاين lidocain والفينيتوين phenytoin.

إن هذه التبدلات في الاستجابة الدوائية (على نحو خاص) وفي الاستعداد disposition تؤثر في الوصف، كما هو وارد فيما يلي.

وصف العلاج للمصابين بمرض كبدي

Prescribing for patients with liver

disease

إذا كان المرض الكبدي ثابتاً ومُعاوضاً على نحو جيد، فإن وصف معظم الأدوية يكون مأموناً safe. يجب إجراء رعاية خاصة عند وجود بيئة على ما يلي:

- اختلال الوظيفة الكبديّة التخليقية (نقص ألبومين الدم، اختلال تخثر الدم)
- الاعتلال الدماغي الكبدي الحالي أو الحديث
- احتباس السوائل و/أو الاختلال الكلوي
- الأدوية ذات

- الاستخلاص الكبدي العالي

- الترابط العالي مع البروتين

- النسبة ratio العلاجية المنخفضة

- التأثير المُحمد للجهاز العصبي المركزي.

عندما يخضع الدواء للاستقلاب الكبدي بدرجة مُعتدلة

significant، فيكون الأسلوب المناسب هو إنقاص الجرعة إلى 25% من الجرعة الطبيعية ومراقبة الاستجابة بعناية. وفيما يلي تعليقات على أمثلة نوعية:

مُخَفِّضَاتُ الجهاز العصبي المركزي CNS depressants.
يجب اجتناب المهدئات والأدوية المضادة للاكتئاب ومُضَادَاتِ الصرع، أو استعمالها بحرص كبير عند المصابين بمرض كبدى متقدم، لاسيما المصابين باعتلال دماغي كبدى حالى أو حديث. إن تعزيز حساسية الجهاز العصبي المركزي تجاه تلك الأدوية موثق على نحو جيد ويضاف إلى التبدلات في الحرائك الدوائية. إن معالجة مرضى الامتناع عن الكحول المصابين بمرض كبدى مؤكد established باستعمال كلورميثيلازول Chlormethiazole يعدُّ خطيراً، خاصة بالاعطاء الوريدي. يجب ألا تعطى جرعات كبيرة أولية لضبط الهياج agitation لأن هذا الدواء، الذي يمتلك في الحالة الطبيعية استخلاصاً كبدياً عالياً، يمكن أن يتراكم بسهولة ليصل إلى تراكيز سمية. لذا يفضل الكلورديازوبوكسيد Chlordiazepoxide.

المُسكِّنات Analgesics قد تُوَرِّث الأفيونيات opiates اعتلالاً دماغياً كبدياً عند المصابين بمرض كبدى لا مُعَاوَض. إذا كان التحكم بالألم التالي للجراحة مطلوباً، فيجب إنقاص الجرعات إلى 25 - 50% من الجرعات الطبيعية. يجب احتساب التسريب الوريدي الثابت حتى لا يصاب المريض بفرط الجرعة على نحو مخاتل insidiously. يمكن أن يُوَرِّث الكوديين codeine اعتلالاً دماغياً كبدياً بتأثيره المحدث للإمساك فقط. قد يفاقم الأسبرين وباقي مُضَادَاتِ الالتهاب الستيرويدية NSAIDs احتلال وطيفة الكلية واحتباس السوائل من خلال تثبيط تخليق البروستاغلاندين وقد تُوَرِّث نزفاً معدياً معوياً.

الأدوية القلبية الوعائية Cardiovascular drugs.
البروبرانولول Propranolol (للوقاية من نزف ذوالقوي المُنَشَّأ variceal) والمُدِّرَاتِ البولية Diuretics (لمعالجة الحَبْن ascites)، انظر أدناه.

الجهاز المعدي المعوي Gastrointestinal system. ربما

تُوَرِّث مُضَادَاتِ الحُمُوضَةِ التي تحتوي كميات كبيرة من الصُّودِيوم احتباس السوائل وتسبب الحَبْن. تسبب المُسْتَحْضَرَاتِ المرتكزة على الألومينيوم والكالسيوم إمساكاً وقد تُوَرِّث اعتلالاً دماغياً كبدياً، مثلما يحدث باستعمال الأدوية المُضَادَّة للحركية antitomotility.

المُسْتَحْضَرَاتِ الهرمونية Hormone preparations.
يجب مراقبة استعمال موانع الحمل بحرص عند المصابين بمرض كبدى ركودي صفراوي، لأنها قد تقاوم اليرقان؛ يسبب الاستعمال المستمر لموانع الحمل الفموية خلال نوبة التهاب الكبد الحاد التأثير نفسه. تمتلك المُسْتَحْضَرَاتِ المنخفضة الإستروجين اختطراً أقل من هذه المضاعفات.

الضرر الكبدي المُخَرِّضُ دوائياً

Drug-induced liver damage

إن طيف الشذوذات الكبديّة الناجمة عن الأدوية واسع، ويتضمن مجالاً كاملاً من الآفات الكبديّة من أسباب أخرى. لقد صُنِّفَت الآثار الضائرة الكبديّة في مكان آخر من هذا الكتاب (راجع الفصل 18) وتتضمن ما يلي:

النمط TYPE A (المُزَاد Augmented)

تحدث الإصابة الكبديّة أو الشذوذ الوظيفي عندما تزداد جرعة بعض الأدوية، مما يسبب:

• تداخل مع استقلاب البيليرويين وإفراغه. يُتَحَرَّض اليرقان انتقائياً مع أو بدون اضطرابات صغرى في اختبارات وظائف الكبد الأخرى؛ عادة ما يحدث الشفاء بإيقاف الدواء. مثال ذلك:

- الستيرويدات المتبادلة على الكرمون 17 ألفا C-17α تضعف إفراغ البيليرويين في القيوات الكبديّة؛ يكون الإحصار كيميائياً حيوياً وليس ميكانيكياً. يتضمن ذلك الستيرويدات الابتنائية التحليقية والإستروجينات المستعملة كموانع حمل فموية؛ يُعد اليرقان الناتج عن الحالة الأخيرة نادراً بالمُسْتَحْضَرَاتِ المنخفضة الجرعة لذا تكون مفضلة.
- الريفاميسين Rifampicin يُحَلِّ في قبط الكبد وإفراغه

للبيلرويين؛ قد يرتفع بيلرويين البلازما المقترن واللامقترن خلال 2 - 3 أسابيع من الجرعة.

• حمض الفوسيديك Fusidic acid يتدخل مع إفراغ البيلرويين مسبباً فرط بيلرويين الدم المقترن، لاسيما عند المصابين بالإنتان Sepsis.

• النخر المركزي المُصيصي centrilobular necrosis الناتج عن إنتاج مُستقلبات تفاعلية من جرعة مفرطة من الباراستيامول وأيضاً من رباعي كلوريد الكربون Carbon tetrachloride (المستعمل في التنظيف الجاف) ومواد كيميائية غير طبية أخرى.

• نخر الخلايا الكبدية بالساليسيلات Salicylates، خاصة عند المصابين بأدواء الكولاجين عندما يعطى أكثر من 2 غرام يومياً.

• تبدلات دهنية في الخلايا الكبدية وفشل كبدي بالجرعات العالية من التتراسكيمات Tetracyclines؛ يمكن احتئاب ذلك إذا أعطيت جرعة أقل من 2 غرام فموياً وأقل من 1 غرام وريدياً.

النمط TYPE B (المعجب Bizzare)

يمكن أن تسبب بعض الأدوية ضرراً كبدياً بجرعاتها العلاجية، مع أن وقوع الضرر الكبدي منخفض جداً بالجرعة الوحيدة. قد يكتشف الإضرار pathogenesis تنبيه السُّل الاستقلابية metabolic pathways التي تؤدي إلى إنتاج مُستقلبات تفاعلية سامة كبدية. كذلك قد تُكتشف بعض التفاعلات آليات مناعية موجهة ضد مُستضدات antigens الخلية الكبدية المعدلة لاستقلاب الدواء. تتضمن هذه النماذج ما يلي:

• نخر الخلايا الكبدية الحاد. يختلف هذا التفاعل من كونه اضطراباً عابراً لاختبارات الوظيفة الكبدية إلى التهاب كبد حاد. يمكن أن يُحرّض بالعديد من الأدوية التي تشمل أدوية البنج العام general anaesthetics (هالوثان halothane)، مُضادات الصرع (كربامازيبين carbama-zepinc، الفينيتوين phenyton، فالبروات الصوديوم

sodium valproate، الفينوباربيتال phenobarbital)، مُضادات الاكتئاب (مثبطات MAO)، الأدوية المضادة للالتهاب الستيرويدية (الندوميثاسين indomethacin، ايبوبروفين ibuprofen)، مُضادات الميكروبات (إيزونيازيد، سلفوناميدات، نتروفورانتوين) والأدوية القلبية الوعائية (ميتيل دوبا، هيدرالارين).

• التهاب كبدي ركودي صفراوي، يحدث ما يشبه اليرقان الإنسلاحي مع مكون متغير من ضرر الخلية الكبدية. يترابط هذا الطراز بصفة خاصة مع الفينوثازين phenothiazine المضاد للذهان، خاصة كلوربرومازين chlorpromazine. يحدث اليرقان عموماً خلال الشهر الأول من المعالجة، قد يكون البدء مخاتلاً أو حاداً مع ألم بطني، وقد يترافق مع ملامح توحى بالأرجية (راجع أعلاه). عادة ما يحدث الشفاء لكن أحياناً قد تتطور صورة مُماثل التشُّع الصفراويّ الأولي (راجع أعلاه). قد يحدث أيضاً التهاب كبد ركودي صفراويّ بالأدوية المضادة للسكري (تولبوتاميد tolbutamide، غليبينكلاميد glibenclamide، كرييمازول carbimazole، كلوربروباميد chlorpropamide).

النمط TYPE C (الاستعمال المستمر Continued use)

• قد تتطور أورام كبدية حميدة عندما تُستعمل ستيرويدات الغدة التاسلية المتبادلة على الكربون 17 ألفا C17-α (مثل الستيرويدات الابتنائية anabolic steroids عادة بجرعتها العالية، وموانع الحمل الفموية) لأكثر من خمس سنوات؛ يرداد اختطار سرطانة الخلية الكبدية أيضاً، على الرغم من أن الاختطار المطلق لكلا المُصاعفتين منخفض جداً. تكون هذه الأورام الكبدية ذات توعية عالية highly vascular وقد تسبب الثكس أو الألم البطني الحاد إذا تمزقت أو نزفت.

• قد يتطور التهاب كبد مزمن نشيط بالاستعمال المطول للميثيل دوبا، الإيزونيازيد، الدانثرولين dantrolene والنتروفورانتوين.

• قد ينتج تليف أو تشمع الكبد عن الاستعمال العلاجي

ذاتياً ويمكن أن يرصد الترقى progress. أما ارتفاع الإلتهابات أكثر من ثلاثة أضعاف فيجب أن يكون داعية لسحب الدواء، حتى إذا كان المريض عديم الأعراض.

مضاعفات التشُّع

COMPLICATIONS OF CIRRHOSIS

نزف الدوالي Variceal bleeding

الدوالي هي مُفاعرات anastomoses متوسعة بين الجهاز البابي والجهاز الوريدي المجموعي التي تشكّل محاولة لتخفيف ضغط الجهاز الوريدي البابي عندما ينخفض الضغط لارتفاع مستمر. تتعرض الدوالي الموجودة أسفل المريء أو في جسم المعدة للتمزق لأنها ذات حدر رقيقة وتتوضع بالضغط تحت المخاطية.

يُعدّ ضغطُ الوريدِ البابِ تابعاً للمقاومة في الجهاز الوريدي البابي والجريان الدم فيه. تزداد المقاومة الوريدية البابية في التشُّع، ويزداد تدفق الدم بتوسع الأوعية الحشوي، ويرتفع نتاج القلب. قد يزداد نزف الدوالي عندما يرتفع مدرج الضغط بين الجهاز البابي والجهاز الوريدي المجموعي أكثر من 12 ميلي متر زئبق.

ينزف 50% من المصابين بارتفاع الضغط البابي من دوالي المريء أو المعدة ويموت نصفهم من مضاعفات النزف الأول. يجب أن يُصحح نقص حجم الدم بفاسحات البلازما plasma expanders ونقل الدم. تكون الإثانات spesis شائعة؛ يرتفع وقوعها من 20% خلال 48 ساعة إلى أكثر من 60% خلال 7 أيام ويجب إعطاء التوقية مُضادةً للميكروبات antimicrobial prophylaxis بالسيروفلوكساسين (1 غرام/يوم). سوف يتوقف حوالي 70% عن النزف تلقائياً. لكن قد يصاب أكثر من نصفهم بإعادة النزف خلال 10 أيام.

نزف الدوالي الحاد Acute variceal bleeding

يُكتفِ التدبير العلاجي تدابير موجهة نحو الدوالي وكذلك لإنقاص الضغط الوريدي البابي بطرق دوائية وإجراءات تحويلية الدم shunting.

معالجة الدوالي مباشرة Direct treatment of varices

للميثوتريكسات، كما في الصدفة؛ يُقلّل الاختطار في الحالة الأعمرة بإعطاء جرعة كبيرة أسبوعياً بدلاً من جرعة يومية صغيرة ويرصد الترقى من خلال خزعة من الكبد بعد كل 1.5 - 2 غرام من الميثوتريكسات methotrexate. قد يؤدي التعرض المزمن للأميدارون amiodarone إلى التشُّع؛ يمكن أن يسبب هذا الدواء أيضاً صورة شبيهة بالتهاب الكبد الكحولي.

التشخيص والتدبير العلاجي للإصابة الكبدية

المعرضة دوائياً

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF DRUG-INDUCED LIVER INJURY

- ضع إمكانية حدوث ذلك بالحسبان دوماً. خذ بحرص القصة الدوائية Drug history، التي تتضمن الأدوية المتأخّرة بثوون وصنفة OTC وعلاجات الطب البديل المتعم.
- يجب استبعاد السبببات الفيروسية لالتهاب الكبد عند المرضى.
- يجب أن تفرق آفات الركود الصُّفراوي، التي قد تبرا resolve يبطء بسحب الدواء، عن الأسباب الأخرى للورقان الانسدادي، بشكليه داخل الكبد وخارج الكبد.
- قد يُسبب مرض الكبد المستبطن التماساً تشخيصياً، مثل المريض الكحولي الذي يتناول أدوية مُضادةً للسُّل antituberculosis. يُعد من الحكمة قياس اختبارات الكبد قبل البدء بالمعالجة بأي دواء موثق باحتمال سميته للكبد.
- إن جرعة الكبد محدودة الاستعمال في التشخيص، على الرغم من أن ملامح معينة، مثل الارتشاح اليوزيني eosinophil، قد تُقدّم كمؤشر لمرض كبدى مُعرض دوائياً.
- إن التحدي التشخيصي ذو خطورة قصوى من أجل التفاعلات الكبدية لأنه قد يورث فشلاً كبدياً حاداً؛ تكون الإجراءات أسلم في التفاعلات الركودية الصُّفراوية.
- يُفيد رصد اختبارات وظائف الكبد في الأسابيع المبكرة من المعالجة في كشف التفاعل الوشيك لبعض الأدوية مثل الإيزونيازيد isoniazid. غالباً ما تتحدد الشدو ذات الصغيرة (الإلتهابات النافلة للأمين المصلية أقل مرتين من الطبيعي)

يملك نشاطاً بيولوجياً لمدة 3 - 4 ساعات، وهو فعال بحق البلمة bolus كل 4 ساعات، وعادة لمدة 48 - 72 ساعة. يُعد علاجاً مساعداً مفيداً للتظير الداخلي وينقص من عود النزف.

ينقص السوماتوستاتين ومضاهيه التحليقي الأوكريوتيد octreotide الصعط الوريدي البابي بإنقاصهما جريان الدم الحشوي. يتميز الأوكريوتيد بمدة فعل أطول إذ يمكن إعطائه كبلمة حقن bolus injection بديلاً عن التسريب الوريدي الثابت الذي يحتاج إليه السوماتوستاتين. يمكن استعماله كبديل عن التريليسين، يملك بجماعة ودواعي استعمال مُشابهة.

يحتاج المرضى الذين يستمرون بالنزف على الرغم من الإجراءات السابقة إلى الجراحة (ربط أو قَط transection الدوالي) أو وضع استنت stent (واقية الطعم، دعامة) بين فروع أوردة وريد الباب داخل الكبد والأوردة (المجموعية) الكبديّة تحت المراقبة الشعاعية. يعدّ الاستنت الآن الطريقة المفضلة عند حوالي 10 - 15% من المصابين بنزف حاد مقاوم للمعالجة الاعتيادية، وأيضاً من أجل التدبير العلاجي المديد عند المرضى الذين يصعب مساعدتهم بالطرق الأخرى (انظر أدناه).

الوقاية من نزف الدوالي

Prevention of variceal bleeding

المعالجة بالتظير الداخلي Endoscopic therapy (كما سبق)، تتم على نحو مُفضل بالربط الشريطي، الذي يُكرر بفترات أسبوعية حتى تنطمس obliterated جميع الدوالي، هو حالياً معالجة الاختيار؛ إذ ينقص من وقوع عودة النزف بنسبة 50 - 60%.

المعالجة الدوائية Pharmacological therapy. تنقص

مُحصرات بيتا اللانقائية، مثل البروبرانولول propranolol أو النادولول nadolol، نتاج القلب (مُناهضة مُستقبلة β_1) وتُعرض على التقبض الوعائي الحشوي (تسمح مُناهضة مُستقبلة β_2 بعدم معاكسة unopposed التقبض الوعائي الأدرينسي الفعل ألفا). ينقص نكس النزف بحوالي 40%.

بالتظير الداخلي هي المُفضلة. إن الربط الشريطي Band ligation، الذي تكون فيه الدوالي خضوقة strangulated بتطبيق أشرطة مرنة elastic bands صغيرة له مضاعفات أقل من المُعالجة بالتصليب sclerotherapy، التي تُكثف حقن مادة مصلبة sclerosant داخل الدوالي وحولها لكن قد تؤدي إلى التهاب مريئي أو تضيق أو انصمام بالمادة المصلبة. يُسيطر على النزف بكلا الطريقتين عند حوالي 90% من المرضى، وتنقص عودة النزف إذا جرى توليف هذه المعالجة المباشرة مع إنقاص الضغط البابي (انظر أدناه).

يمكن أن يطبق الضغط المباشر على الدوالي بغرز أنبوب قابل للنفخ ثلاثي اللمعة triple-lumen (سعستانكين Sengstaken) الذي يتاخم abuts الموصل المعدني المريئي ويضبط النزف بحوالي 90%؛ تشيع عودة النزف عندما يسحب الأنبوب وقد يترافق استعماله بمخاطر الرشف aspiration أو التفرح المريئي أو الانتقاب.

إنقاص ضغط الوريد البابي Reduction of portal pressure إن الفازوبرسين vasopressin (المُرمون المضاد لإذرار البول، راجع الفصل 37)، بالإضافة إلى فعله على القنوات الجامعة الكلوية (من خلال مستقبلات V_2)، يُضيق العضلات الملساء (مستقبلات V_1) في الجهاز القلبي الوعائي (لذلك سمي بهذا الاسم)، ولاسيما في الأوعية الدموية الحشوية، حيث يُنقص جريان الدم في الجهاز الوريدي البابي. لسوء الحظ، فقد يحدث تضيق الأوعية التاجية، وهنا يتوجب سحب المعالجة عند حوالي 20% من المرضى بسبب إقفار العضلة العلية. ينقص ثلاثي نترات الغليسيريل Glyceryl trinitrate (بطريق الأدمة، تحت اللسان، أو وريدياً) من الاختطار القلبي ومن ميزاته الأخرى، أنه ينقص المقاومة الوريدية البابية الضغط البابي.

يُصفي الفازوبرسين بسرعة من الدوران ويجب أن يعطى تسرياً وريدياً مستمراً. يفصل الآن مُضاهيه التحليقي terlipressin (فازوبرسين - ثلاثي غليسيريل - الليرين). تتحول هذه الطليعة الدوائية (أو سليفة الهرمون hormogen) في الأحياء إلى الليرين فازوبرسين الفعال في الأوعية والذي

لما كان الوربرانونولول يستخلص كله بعد مرور وحيد عبر الكبد، فقد لا يمكن التنبأ بترافره المجموعي عند المصابين بالتشمع وفرط ضغط الدم البوابي نتيجة الاختلافات في الجريان الدموي الكبدي والبوابي/التحويلات المجموعية. يجب أن تصحح جرعة الوربرانونولول على نحو مثالي (يعطى مرتين يومياً) بقياس مدرّج الضغط الوريدي البوابي/المجموعي؛ فإذا كان ذلك غير عملي، تُرصد سرعة النبض في حالة الراحة، تحقّق هذه الغاية تناقص بسببة 25%. قد يُقاوم تناقص نتاج القلب اختلال وظيفة الكلية واحتباس السوائل. إن مدة فعل النادولول، أطول ويعطى مرة واحدة يومياً.

الحَبْن ASCITES

يتطور الحَبْن عند حوالي 50% من المصابين بالتشمع خلال 10 سنوات من التشخيص ويتوقع أن يموت حوالي 50% من هؤلاء خلال سنتين. إن العملية التي يتشكل فيها الحَبْن في التشمع ليست مفهومة تماماً ولكن يبدو أنها تُكثّف تراكم مواد موسعة للأوعية، تشييط جملة الرنين - أنجيوتنسين ألدوستيرون (مما يسبب احتباس الكلية للماء والصوديوم)، وإنتاج الهرمون المضاد لإذراق البول (مما يسبب نقص صوديوم الدم نتيجة تخفيف dilution، وليس عَوَز، صوديوم البلازما).

التدبير العلاجي للحَبْن Management of ascites

إن الغاية هي تخفيض حدوث بيلة الصوديوم natriuresis التي يتبعها فقدان الماء. يُعدّ تقييد السوائل غير ضروري ما لم ينخفض صوديوم البلازما لأقل من 120 ميلي مول/ليتر. يجب أن يتضمن التدبير العلاجي الأولي بزلاً تشخيصياً لسائل الحَبْن إذ تُنسب التهاب الصفاق الجرثومي العفوي في مضاعفات تصل حتى 25% من المرضى الذين يتحلّى المرض عندهم.

إن التوليفة المكونة من الراحة في الفراش (التي تخفض نشاط رنين البلازما) وتقييد الصوديوم القوتسي فعالة عند حوالي 10% من المرضى لكن عادة ما تكون المعالجة بمدرات البول. إن الدواء الأحدث هو السيرونولاكسون لكن يحتاج

تأثيره الأعظمي حوالي الأسبوعين ليتطور ويستقلب إلى منتجات ذات مدة فعل طويلة، مثل الكانريون canrenone وعمره النصفي حوالي 10 - 35 ساعة. ثمة مُدر بول عروبي loop diuretic، مثل الفوروسيميد، يُعطى في بوليفة، الذي يساعد أيضاً في معاكسة فرط البوتاسيوم المحرض بالسيرونولاكسون. تعمل نسبة الجرعة dose ratio من السيرونولاكسون 100 ميلي غرام والفوروسيميد 40 ميلي غرام على نحو جيد، وقد تزداد كل 3 - 4 أيام حتى تصل إلى الجرعة القصوى من السيرونولاكسون 400 ميلي غرام + الفوروسيميد 160 ميلي غرام.

يجب مراقبة وزن الجسم وإفراغ الصوديوم البولي. يتعرض المصابون بالودمة وبالحَبْن إلى فقدان وزن سريع. عندما تكون الإصابة بالحَبْن فقط فيجب أن لا يزيد نقص الوزن عن 0.5 كيلو غرام/يومياً، الذي يشكل المعدل الأعظمي الذي يمكن فيه للسوائل أن تنتقل من الجوف الصفاقي إلى الدوران. يُؤهّب خلق التوازن السليبي للسوائل إلى اختطار نقص حجم الدم، اضطراب الكهارل، الاختلال الكلوي وفي النهاية إلى الاعتلال الدماغ الكبد. يجب أن يفقد المرضى الوزن إذا ازداد إفراغهم للصوديوم البولي عن ذلك المُقدّم بالقوت؛ الذين لا يستجيبون على الرغم من مُخرج الصوديوم البولي العالي غالباً ما يتناولون الصوديوم الإضافي في قوتهم أو مداوهم، مثل مُضادات الحموضة. يسبب السيرونولاكسون التثدي المؤلم عند الرجل، يفد الأميلوريد (10 - 40 ميلي غرام/يوم) ذي الفعل السريع كبديل.

يفيد البزل البطني paracentesis خاصة عند وجود حَبْن شديد؛ يؤدي التّزح drainage السريع لحوالي 5 ألتار من سائل الحَبْن إلى تفريج فوري للإزعاج وتحسين ديناميكية الدوران. إذا لم تكن وظيفة الكلية منقرضة، فإن البزل الزائد يُعدّ مأموناً ويمكن أن يستعمل كمساعد للمعالجة بالمدر البولي لتقصير البقاء في المستشفى. عندما تُتَزح أكثر من 5 ألتار فعادة ما تُسرب مواد غروانية أو الألبومين (6 - 8 غرام لكل لتر من السوائل المنزوعة) للوقاية من نقص حجم الدم hypovolemia.

الاعتلال الدماغي الكبدي

HEPATIC ENCEPHALOPATHY

قد تُورث العُدوى أو النزف المعدي أو الاستعمال غير الحكيم للمهدئات والمدرات البولية اعتلالاً دماغياً كبدياً عند المصابين بالتشمع. تُعد الفيزيولوجيا المرضية معقدة ولكن يبدو أن الأمونيا ammonia لها دور المركزي. تستخلص الأمونيا، الناتجة على نحو رئيسي من فعل الجراثيم القولونية الحاوية على اليورياز urease-containing bacteria، على نحو طبيعي من الدم البابي الكبدي، لكن عند وجود تحويلة بايية/مجموعية واحتلال في الاستقلاب الكبدي، فإنها تصل إلى تركيز عالي في الدم وتصيب الدماغ على نحو ضائر. لذلك طُوِّرت تدابير علاجية تُحد من إنتاج الأمونيا.

لاكتولوز Lactulose. يفعل اللاكتولوز كملين تاضحي لتسهيل تصفية المواد المحتملة السمية في السبيل المعدي المعوي. إضافة إلى إنه يُستقلب من قبل الجراثيم القولونية إلى حمضي اللاكتيك lactic acids والأسيتيك acetic اللذين يشبطان نحو الكائنات الحية المنتجة للأمونيا، و، بخفض الباهاء pH، يُنقصان الانتشار الأليوني للأمونيا (مادة أساسية) من القولون إلى جمرى الدم. إن الجرعة الصحيحة هي التي تنتج 2 - 4 من البراز الحمضي اللبني الرخو soft acidic stools يومياً (عادة 30 - 60 ميلي لتر/يومياً). قد تُخفف زيادة هذه الجرعة المريض. عندما يُقدم اللاكتولوز للاستعمال المديد، فلا توجد أسس رشيدة لإعطائه للمرضى بعد جرعة مفرطة من الباراسيتامول، للشوقي من الاعتلال الدماغي الكبدي.

إنقاص البروتينات من القوت Reduction of dietary

protein يُقلل إنتاج الأمونيا وقد استعمل على نحو مطول للوقاية من الاعتلال الدماغي الكبدي. إن أي منفعة محتملة ضد الاعتلال الدماغي يجب أن تُحاط بمعرفة أن معظم مرضى الداء الكبدي الوخيم مُصابين بسوء التغذية malnourished. تُعد البروتينات من مصادر نباتية غالباً أفضل تحملاً من البروتينات المشتقة حيوانياً، على الأقل جزئياً لأنها تحتوي أليفاً أكثر تعجل العبور عبر الأمعاء.

يثبط كل من النيوميسين والميترونيدازول الجراثيم المنتجة لليورياز ومما مفيدان، لكن استعمالهما المديد مُقيّد بسبب سميتها.

المرض الكبدي المتواسط مناعياً

Immune-mediated liver disease

التهاب الكبد المزمن الفعّال بالمناعة الذاتية

AUTOIMMUNE ACTIVE CHRONIC HEPATITIS

يتميز المرض الالتهابي المزمن في الكبد بتباطئه مع أضداد ذاتية دورانية وتراكيز عالية من الغلوبولين المناعي المصلي. يترقى إلى التشمع إذا لم يعالج، لكن تستجيب الحالة جيداً لكابتات المناعة. يتفع حوالي 80% من المصابين بوساطة الريدنيزولون prednisolone الذي يجب أن يستمر لمدة طويلة لأن معظم المرضى يتكسسون إذا سحب الدواء. إن الآزاثيوبرين Azathioprine (1 ميلي غرام يومياً) فعّال كعامل مُوفر للستيرويد، وعادة ما يسمح بإنقاص الريدنيزولون إلى 5 - 10 ميلي غرام يومياً. تسمح زيادة الآزاثيوبرين إلى 2 ميلي غرام/كيلو غرام بإنقاص أكثر لجرعة الريدنيزولون لكن قد تنتج سمية دموية لذا يجب إجراء عَد دَمَوِي Blood count كل شهرين.

التشمع الصفراوي الأولي

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS (PBC)

يصيب الداء الكبدي الركودي الصفراوي المزمن واحداً من كل 4,000 شخص في المملكة المتحدة، وتكون الحكة علامة مبكرة شائعة، ويمكن أن يساعد إعطاء الكوليستيرامين cholestyramine. يؤدي الركود الصفراوي المزمن إلى سوء امتصاص الفيتامينات الذوّابة بالدهن، خاصة الفيتامين D، ويجب أن يصبح العوز لاحتساب تليين العظام osteomalacea. أن سبباً aetiology التشمع الصفراوي الأولي غير معروفة ولكن يوحى ارتفاع عبارات ضد المتقدرات antimitochondrial antibody عند معظم المرضى باكتشاف آليات مناعية. لا توجد معالجة فعّالة. تُرجّح التأثيرات الضائرة

توسط مناعي للخلايا الكبدية المتعدية بالفيروس؛ إذا احتلت الوظيفة الكبدية قبل الاستعمال العلاجي للألفا إنترفرون فيجب أن تُراقب بعناية لأنه قد يُورث فشلاً كبدياً.

اللاميفودين Lamivudine، المضاهي للثوكسيدون nucleoside analogue، يبطئ تناسخ دنا DNA فيروس التهاب الكبد B وينقص الالتهاب الكبدية. يتحول المصل عند حوالي 17% من المرضى من أضرار إيجابية إلى أضرار سلبية لالتهاب الكبد B بعد ستة من المعالجة. قد تكون المعالجة المديدة ضرورية وبعد الدواء جيد التحمل.

تَمْنِيعُ التهاب الكبد البائي Hepatitis B immunisation

لقاح التهاب الكبد البائي Hepatitis B vaccine (المستضد السطحي لفيروس B العاطل المُرزور adsorbed على هيدروكسيد الألومنيوم المُساعد) يقدم مَنَاعَةً فاعلة active immunity ضد عدوى التهاب الكبد البائي، ويعطى للأفراد المرتفعي الخطر في البلدان المنخفضة التوطنية endemicity، يتضمن ذلك العاملين في الرعاية الصحية. تستمر المناعة لمدة 5 سنوات على أقل تقدير ويمكن أن تكمل بحقن مُعززة.

الغلوبيولين المناعي لالتهاب الكبد البائي Hepatitis B immunoglobulin (البلازما المجمعة المنتقاء من أجل معاملة أضرار الفيروس) يُقدم مناعة اتقائية لا فاعلة تالية للتعرض post-exposure مثل الإصابة العارضة بوحز الإبر needlestick. يتقل الفيروس في البلدان التي يرتفع فيها انتشار التهاب الكبد البائي الفيروسي عامودياً (من الأم إلى الطفل). إن الالتقاء المناعي للأفاعِل بالغلوبيولين المعطى للطفل عند الولادة، الذي يُتبع بالتلقيح، يُعد فعالاً في وقاية الحامل الممرن chronic carriage. يجب أن يؤدي التلقيح الجموعي mass إلى إنقاص وقوع سرطانات الخلايا الكبدية الأولية، ولكن لم يُنفذ في بعض بلدان العالم الثالث لأنه يحتاج إلى تمويل funding.

التهاب الكبد الدلتائي HEPATITIS (D)

يتناسخ هذا الفيروس فقط بوجود التهاب الكبد البائي B. بعد ألفا إنترفرون أقل فعالية من الأشكال الأخرى لالتهابات الكبد الفيروسي، يعطى استجابات مستمرة عند حوالي 15%

للريدنيزولون على منافعه، لكن البوديزونيد budesonide الآن تحت التقييم لأنه يستخلص بدرجة عالية في الكبد وبالتالي يتوافر على نحو ضئيل في الدوران الجموعي. يحسن حمض يورسو ديوكسي كوليك ursodeoxycholic acid 10 - 15 ميلي غرام/ كيلو غرام/ يومياً اختبارات وظيفة الكبد الكيميائية الحيوية، لكن يبدو أنه لا يطيل البقاء أو يمي من المضاعفات.

التهاب الكبد الفيروسي Viral hepatitis

التهاب الكبد الألفي HEPATITIS A

يمكن الحصول على المناعة اللافاعلة passive بالحقن العضلي i.m. للغلوبيولين الذي يحتوي أضراراً للفيروس (الغلوبيولين المناعي الطبيعي المهيأ من بلازما مجمعة pooled plasma من متبرعين معروفين المناعة) التي تمنع تحميضاً مؤقتاً للمسافرين الذين يزورون المناطق التي يتوطن فيها الفيروس endemic. يفضل الآن التمنيع الفاعل active بلقاح التهاب الكبد A؛ تتطلب الأضرار المُحصنة حوالي الأسبوعين حتى تتطور.

التهاب الكبد البائي HEPATITIS B

يشكل الحَمَلَة المزمن في المملكة المتحدة 5% من المصابين بالتهاب الكبد B لكنه يُعد أكثر شيوعاً عند المرضى المُتقوصي المناعة وعند المجموعات العالية الخطر التي تتضمن اللواطيين homosexuals ومعاقري Abusers الدواء وريدياً. يشكل الحَمَلَة المزمين في أجزاء من آسيا وأفريقيا، حوالي 50% من السكان. يوجد عالمياً حوالي 300 مليون حامل مزمن لفيروس التهاب الكبد البائي وبعد السبب الأهم لسرطانة الخلايا الكبدية الأولية primary hepatocellular carcinoma.

ألفا إنترفرون Interferon alfa (راجع الفصل 14) يعطى لمدة 4 - 6 أشهر الذي يعمل على تصفية مديدة لفيروس التهاب الكبد البائي B من البلازما عند 25 - 40% من المرضى. يُسبق هذا التأثير على نحو مميز بارتفاع الإنزيمات الناقلة للأمين transaminases التي تعكس تحوّل ذي

من المرضى.

التهاب الكبد (C) HEPATITIS (C)

يصبح معظم الأفراد المصابين بعدوى التهاب الكبد الفيروسي C حاملةً لأمد طويل. تصيب العدوى المزمنة بالتهاب الكبد الفيروسي C ما مقداره 170 مليون فرداً حول العالم. سوف يترقى حوالي ثلث هؤلاء إلى التشمع مع المضاعفات المصاحبة التي تتضمن سرطانات الخلايا الكبدية، على مدى فترة 30 - 40 عاماً. تشأ عدوى التهاب الكبد C في العالم العربي على نحو رئيسي من معاورة الدواء drug abuse.

تؤدي المعالجة بالـ *interferon alfa* إنترفرون ألفا لكتبت الرنا RNA الفيروسي لالتهاب الكبد C وتحسين الالتهاب الكبدي عند حوالي 40%، لكن يتكسب النصف على الأقل عند إيقاف المعالجة. كثيراً ما تتعزز الاستجابة بتوليفة ألفا إنترفرون مع الريبافيرين *ribavirin*، فتحصل هدأة مستمرة حتى 70%؛ يُعد العمر، مدة العدوى والنمط الجنسي الفيروسي *viral genotype* من بين العوامل التي تحدد الاستجابة. يخضع ألفا إنترفرون للتصنيف السريعة، على نحو رئيسي من الكلية (العمر النصفى $t_{1/2}$ 4 ساعات)، ويجب أن يعطى حقناً تحت الجلد ثلاث مرات بالأسبوع. إن زيادة الوزن الجزئي للدواء باقرانه مع الغليكول بولي إيثيلين *polyethylene glycol* (pegylation) يطيل العمر النصفى حتى 40 ساعة، مما يسمح بحقنه مرة واحدة أسبوعياً. يبدو أيضاً أن pegylation يعزز نجاعة ألفا إنترفرون، بزيادة زمن التعرض للفيروس.

يجب أن تدوم المعالجة 6 - 12 شهراً ولكن يجب أن توقف بعد 3 أشهر إذا استدامت الرنا الفيروسي RNA. قد يحدث الاكتئاب، الهياج، الصداع والتوعك من المعالجة. يقيد استعماله حالياً للمصابين بتبدلات نخرية التهابية وخيمة في خزعة الكبد (الذين يعتقد بأنهم أكثر خطراً للترقى إلى التشمع).

الحصى الصفراوية Gallstones

يمكن أن يستعمل حمض أورسو ديوكسي كولييك

Ursodeoxycholic acid أسبورغياً ليذيب الحصى الصفراوية الكوليستيرولية؛ فهو يُحرز تجميعية الحمض الصفراوي ولذلك يحسن ذوبانية solubility الكوليستيرول في الصفراء. يتحدد استعماله عند المرضى ذوي مرارة gallbladder وظيفية الذين يمتلكون حصيات صغيرة غير متكلسة. أما الجرعة فهي 8 - 12 ميلي غرام لكل كيلو غرام/يومياً فموياً، قد يستمر المعالجة حتى الستين ويعد التمسك شائعاً.

البكرياس Pancreas

الإنزيمات الهضمية DIGESTIVE ENZYMES

في القصور البكرياسي الخارجي الإفراز *exocrine*، تكون الغاية من المعالجة الوقاية من فقدان الوزن والإسهال، عند الأطفال، لصيانة النمو الكافي. إن مشكلة وصول الإنزيم بدرجة كافية إلى الإثنا عشري على نحو متزامن مع الطعام ليست بسيطة كما يبدو. يختلف التفريغ المعدي حسب تركيب الوجبات، فمثلاً تسبب الوجبات المرتفعة اللعقن أو الكالوري أو البروتين تأخر التفريغ المعدي، وتتحرب الإنزيمات البكرياسية المأخوذة فموياً بالحمض المعدي. من ناحية أخرى، يكفي عُشر الناج البكرياسي الطبيعي للوقاية من الإسهال الدهني. يُحسن كبت الحمض بمضخات مصحة البروتون نجاعة efficacy الإنزيم البكرياسي المضاف.

تختلف المستحضرات من أصل حيواني بالفاعلية potency. يبدو إن *pancreatin* البكرياتين، مثل *Cotazym* و *Nutrizym*، مقبول. إن المساق العلاجي المقبول هو البدء عند المريض بالجرعة الموصى بها من المستحضر المعول عليه والذي يفاوت بحسب احتياج الفرد، وحجم الوجبات وتركيبها. تتوافر مستحضرات مغللة معوياً *enteric coated formulations* (بكرياتين حبيبات، أقراص). يجب عدم استعمال الإنزيمات البكرياسية العالية الفاعلية عند المصابين بالتليف الكيسي لأنها تسبب تضيقات لغائفية أعورية *ilcoacal* وتضيقات معوية غليظة.

GUIDE TO FUTURE READING

- Dusheiko G 1999 A pill a day, or two, for hepatitis B? *Lancet* 353: 1032-1033
- Jalan R, Hayes P C 1997 Hepatic encephalopathy and ascites. *Lancet* 350: 1309-1315
- Krige J E J, Beckingham I J 2001 Portal hypertension — 1: varices. *British Medical Journal* 322: 348-351; also Portal hypertension — 2: ascites, encephalopathy, and other conditions. 322: 416-418
- Koff R S 1998 Hepatitis A. *Lancet* 351: 1643-1649
- Lauer G M, Walker B D 2001 Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 345: 41-52
- Lee W M 1997 Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine* 337: 1733-1745
- Martin P-Y et al 1998 Nitric oxide as a mediator of haemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 339: 533-541
- Mas A, Rodes J 1997 Fulminant hepatic failure. *Lancet* 349: 1081-1085
- Ryder S D, Beckingham I J 2001 Chronic viral hepatitis. *British Medical Journal* 322: 219-221
- Sharara A I, Rockey D C 2001 Gastroesophageal variceal haemorrhage. *New England Journal of Medicine* 345: 669-681
- Schafer D F, Sorrell M F 1999 Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 353: 1253-1257
- Steer M L et al 1995 Chronic pancreatitis. *New England Journal of Medicine* 332: 1482-1490
- Steinberg W, Tenner S 1994 Acute pancreatitis. *New England Journal of Medicine* 330: 1198-1210
- Tilg H, Diehl A M 2000 Cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine* 343: 1467-1476
- Trauner M et al 1998 Molecular pathogenesis of cholestasis. *New England Journal of Medicine* 339: 1217-1227

التهاب البنكرياس الحاد ACUTE PANCREATITIS

لقد اختبر العديد من الأدوية لبحث عن تأثيرها النوعي، ولم يظهر منها أي منفعة مقنعة. إن المتطلبات الرئيسية للمعالجة هي ما يلي:

- تقديم تسكين كافٍ. تعد الأفيونيات opioids مقنعة عموماً؛ يبدو أن سيئتها المحتملة بتقلص مصرة أودي Oddi (وتوحر من جريان الإفراز البنكرياسي) تتعلب على نجاعتها المسككة؛ غالباً ما يفضل البونينورفين buprenorphine.
- تصحيح نقص حجم الدم hypovolemia الناجم عن نضح exudation كميات كبيرة من السائل حول البنكرياس الملتهبة. ربما يُحتاج إلى البلازما أو الدم إذا هبط الهيماتوكريت؛ قد يُحتاج إضافة لذلك إلى حجوم كبيرة من المحاليل الكهرلية للمحافظة على الجريان البولي.

الأدوية والبنكرياس

DRUGS AND THE PANCREAS

تتظاهر التأثيرات الضائرة الأكثر شيوعاً بالتهاب البنكرياس الحاد. يُترابط أقواها مع معاقرة الكحول. إن كالسيوم البلازما المرتفع، بما في ذلك الناتج عن فرط الفيتامين D، والتغذية باخفن يزيد أيضاً من الاعتطار. تُعد الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids، الديدانوزين didanosine، الآزاثيوبرين azathiopurine، المدرات البولية (التي تتضمن الثيازيدات thiazides والفوروسيميد frusemide)، فالبروات الصوديوم sodium valproate، الميسالازين mesalazine والباراسيتامول (بجرعته المفرطة) ذات علاقة سببية أيضاً.

الجهاز الصَّمَاوِيّ، الحالات الاستِقْلَابِيَّة

ENDOCRINE SYSTEM, METABOLIC CONDITIONS

الكورتيكوستيرويدات الكظرية، المناهضات، الموجهة القشرية

Adrenal corticosteroids, antagonists, corticotropin

إمدادات التجارب السريرية.

اصطنع الكورتيزون *cortisone* من الأحماض الصفراوية بكميات كافية للتجارب السريرية في عام 1948، ونشرت معلومات حول قدرته الشديدة على تحريض هذأة التهاب المفصل الروماتويدي في السنة التالية. أدرك أن الكورتيزون حامل بيولوجياً *biological inert* وأن الهرمون الطبيعي الفعال هو الهيدروكورتيزون (كورتيزول *cortisol*) في عام 1950. اصطنع عدد كبير من الستيرويدات التخليقية بعد ذلك وعُرضت على الطبيب السريري. اشتقت من مواد طبيعية (على نحو رئيسي من ستيرولات نباتية)، تقارب بينها الستيرويدات. إن الغاية الرئيسية من البحث هو إنتاج ستيرويدات ذات فعل انتقالي أكثر من الهيدروكورتيزون، حيث تُعرض ضروباً مختلفة أكبر من التأثيرات المرغوبة عند أي مريض ليس لديه معاناة من قصور كظري. أدخل الكورتيزون في الوقت نفسه تقريباً، أصبحت الموجهة القشرية متوافرة للاستعمال السريري.

الستيرويدات الكظرية ومضاهئاتها التخليقية

Adrenal steroids and their synthetic analogues

تتضمن الهرمونات التي تنتج من قشر الكظر الهيدروكورتيزون (كورتيزول) وبعض الأندروجينات والإستروجينات، يصبط تخليقها وإطلاقها من قبل الجهاز الوطائي والنحامي، والألدوستيرون، الذي يعتمد تخليقه البيولوجي كثيراً على جُملة الرنين - أنجيوتنسين.

الملخص

- الستيرويدات الكظرية ومضاهئاتها التخليقية
- أليات الفعل
- الأفعال: القشرانيات المعدنية، القشرانيات السكرية
- الستيرويدات الكظرية الفردية
- الحرثك الدوائية
- جداول الجرعات
- اختيار الستيرويد الكظري
- التأثيرات الضائرة للمعالجة الدوائية المجموعة
- الستيرويدات الكظرية والحمل
- الاحتياطات خلال المعالجة المزمنة: معالجة الطل الداخلة
- Intercurrent illness
- للجُرعات وطرق الإعطاء
- دواعي الاستعمال
- الاستعمالات: للمعالجة بالإعاضة، المعالجة الدوائية
- سحب المعالجة الدوائية
- تثبيط تخليق الستيرويدات الكظرية
- المناهضة التنافسية
- الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) (الموجهة القشرية).

نشر الدكتور توماس أديسون، في عام 1855، مساعدة زملائه الأفرودة monograph المشهورة "التأثيرات البنيوية لمرض المحافظ فوق الكظرية" (داء أديسون). تُمنحت الأهمية الحيوية لقشر الكظر في أواخر عام 1920 وكذلك تم تمييز بين الهرمونات المفررة من قشر الكظر وآله.

جرى الحصول على العديد من الستيرويدات المبلورة من الخلاصات القشرية في عام 1936، لكنها لم تكن كافية لتوفير

اصطُنع العديد من المُضاهِيات analogues التي قُصِّلت أفعالها الرئيسية.

عندما يفشل قشر الكُظُر (داء أديسون) فتوفر الستيرويدات للمعالجة بالإعاضة، لكن الاستعمال الطبي الرئيسي هو من أجل التأثيرات المضادة للالتهاب والكابتة للمناعة (المعالجة الدوائية). تتحقق هذه التأثيرات عندما تعطى هذه الأدوية بجرعات أعلى من تلك المطلوبة للإعاضة الفيزيولوجية. إن العديد من التأثيرات الاستقلابية التي تعد ذات أهمية كبيرة لوظيفة الجسم الطبيعية، أصبحت تأثيرات ضائرة. ثمة جهود قد بذلت نحو فصل تأثيرات القِشْرانيّات السُكْرِيّة عن القِشْرانيّات المُعْدِنِيّة¹. ولا تمتلك بعض الستيرويدات، مثل الديكساميثازون، فعالية قِشْرانيّة معدنية. لكن لم يثبت بعد إمكانية فصل التأثيرات القِشْرانيّة السُكْرِيّة عن بعضها، فإذا استعمل الستيرويد لفعله المضاد للالتهاب يبقى هناك اختطار، لحدوث تخلخل العظم osteoporosis والسكري diabetes.

ستم في هذا الفصل وصف تأثيرات الكورتيزون والستيرويدات الأخرى المختلفة. يُقصد بالستيرويد الكُظْري adrenal steroid تلك المادة التي تمتلك فعالية شبيهة بالكورتيزون. ولقد وصفت الأندروجينات في الفصل 37.

آلية الفعل MECHANISM OF ACTION

تنتشر القِشْرانيّات السُكْرِيّة glucocorticoids إلى داخل الخلية ولكن قد يُسمع وصولها إلى المُستَقْبَلَة كما يحدث في الكلية مثلاً، بواسطة إنزيم 11-بيتا هيدروكسي ستيرويد نازعة الهيدروجين 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase الذي يحول الكورتيزول cortisol الفعّال إلى كورتيزون cortisone عاطل. وعند التفعيل، يحدث إزفاء Translocate للمستَقْبَلَات إلى النواة التي تستطيع أن تسبب التنظيم الصاعد upper-gulation للانتساح الجيني gene transcription من خلال

¹ إن مجرد إدخال رابط مردوج يحول الهيدروكورتيزون إلى برينيزولون، يعدّ تديلاً بيولوجياً كبيراً. راسع (المُدول 1.34) من أجل الصاعلة النسبية relative potency 1.0:1.0 إلى 0.8:4.

مُضاعَفة dimerising لعناصر الاستجابة النوعية للـ DNA وجلب بروتينات منشّطة مشاركة co-activatore، لكن قد تعاكس الانتساح الوظيفي لعامل آخر، على سبيل المثال NFκB و AP-1 من خلال تأثر بروتين - بروتين. تتوسط الأفعال المضادة للالتهاب للقِشْرانيّات السُكْرِيّة هذه الآلية الأخيرة بصفة رئيسية، مما يوحي بأنه قد تتوافر يوماً ما أدوية تمتلك تأثيرات ستيرويدية نافعة مع عدد أقل من الخصائص غير المرغوبة.

تنشط القِشْرانيّات السُكْرِيّة السبل التي تؤدي لإنتاج البروستاغلاندينات والليكوترينات والعامل المنشط للصفائح. تسهم هذه الوسائط على نحو طبيعي في ازدياد النفوذية الوعائية وفي تبدلات لاحقة تتضمن الودمة، هجرة الكريات البيض وترسيب الفبرين.

أفعال الهيدروكورتيزون

ACTIONS OF HYDROCORTISONE

يميز ببساطة بين المعالجة بالإعاضة (تأثيرات فيزيولوجية) والجُرعات الأعلى للمعالجة الدوائية.

في الاستقلاب اللاعضوي (التأثيرات القِشْرانيّة المُعْدِنِيّة)

:On inorganic metabolism (mineralocorticoid effects)

تزيد احتباس الصوديوم في السبب الكلوي، وتزيد من إفراغ البوتاسيوم في البول.

في الاستقلاب العضوي (التأثيرات القِشْرانيّة السُكْرِيّة)

:On organic metabolism (glucocorticoid effects)

- استقلاب الكربوهيدرات: تزيد من استحداث السُكْر gluconeogenesis، وقد تنقص من استخدام الغلوكوز المحيطي (النقل عبر أغشية الخلايا) (مناهضة الأنسولين) فتسبب بذلك فرط سكر الدم وأحياناً بيلة سُكْرِيّة ويجعل السكري الخفي واضحاً.

- استقلاب البروتين: تنقص من الإبتناء anabolism (تحول) الحموض الأمينية إلى البروتين) لكن يستمر التقويض دون توقف وأحياناً يصبح أسرع، لذا يحدث توازن نتروجيني سلبي مع هزال عضلي. يحدث تخلل العظام (ينقص مطرس matrix بروتين العظم)، يبطئ النمو عند الأطفال،

تسبب الضمورات الجلدية مع ازدياد الهشاشة الشعرية تكديماً وخطوطاً stria. يتأخر الشام القرحات المضمية أو الجروح، كما تصاب بالتليف.

• ترسب الدهن: يزداد في الكتفين، الوجه والبطن.

• الاستجابة الانتهازية تنحدر، بغض النظر عن سببها، بالإضافة إلى أنها عظيمة المنفعة في الالتهاب المفرط، يمكن أن تكون الستيرويدات مصدراً خطراً في العدوى من خلال تثبيد الالتهاب المحصن المفيد. تُحَمَّد وظيفة القدرات والبلاعم، بما فيها إطلاق الوسائط الكيميائية وتأثيراتها على الشعيرات capillaries.

• الاستجابة الأرجية تُكبت. لا يصاب التأثير الضدي

المستضدي، لكن لا تتبعه عواقب الإصابات الانتهازية.

• الإنتاج المستضدي يُنقص بالجرعات الثقيلة.

• النسيج الليفاني ينقص (بما فيه اليبضاض الليفاني).

• الإفرغ البولي لليورات urate يزداد.

• عدد الخلايا البوزينية الدموية ينقص.

• حالات من الشفق (euphoria) والذهان قد تحدث، قد ينجم ذلك عن تبدلات في كهارة الجهاز العصبي المركزي.

• الفعل المضاد للفيتامين D، راجع الكالسيوم (الفصل 38).

• فرط كالسيوم الدم على نحو رئيسي عندما يعزى إلى امتصاص مفرط للكالسيوم من المعى (ساركويد، التسمم بالفيتامين D).

• إفراغ الكالسيوم في البول يزداد وقد تتشكل الحصيات الكلوية.

• تأخر النمو عندما تضاف خلايا جديدة (النمو عند الأطفال)، لكن لا يحدث هذا في الأنسجة البالغة حيث تستعاض الخلايا.

• كبت جملة الارتجاع القشرية الكظرية/النخاعية/الوطامية (مع شفاء متأخر) الذي ينجم عن الاستعمال المزمن، حيث يسبب السحب المفاجئ القصور القشري الكظري.

الإفراز اليومي الطبيعي Normal daily secretion
للدهيدروكورتيزون يعادل 10 - 30 ميلي غرام. تعادل الجرعة

اليومية الخارجية المنشأ التي تعمل على كبت تام لقشر الكظر من الميديروكورتيزون 40 - 80 ميلي غرام، أو س الريدنيزولون 10 - 20 ميلي غرام، أو ما يكافئها من العوامل الأخرى. سرعان ما يحدث الشفاء الوظيفي بعد بضعة أيام من الاستعمال؛ لكن عندما تستعمل عدة أشهر يتطلب الشفاء شهوراً. يستمر الكظر بإفراز الألدوستيرون على الرغم من كبت الستيرويد.

الستيرويدات الكظرية للفردية

INDIVIDUAL ADRENAL STEROIDS

يظهر (الجدول 1.34) الفاعلية النسبية للتأثيرات القشرية السكرية والقشرية المعدنية (المثبتة للصدويوم) التي تُعدُّ مركزية في اختيار العامل الستيرويدي نسبة إلى الاستعمال السريري.

تُعد جميع الأدوية في (الجدول 1.34) عدا الألدوستيرون فعالة عند بلعها، مُحَصَّنة من الاستقلاب بالمرور الكبدي الأولي hepatic first-pass من خلال ارتباطها العالي مع بروتينات البلازما. يتضمن هذا الجدول بعض التفاصيل حول المستحضرات وجرعاتها المكافئة، وتتوفر أيضاً أشكال قابلة للحقن وأخرى للتطبيق الموضعي (الكريمات، التحاميل، القطرات العينية)

إن انتقائية الميديروكورتيزون تجاه المستقبلات القشرية السكرية ليست ناجمة عن اختلاف ألفة ارتباط binding affinity الميديروكورتيزون مع هاتين المستقبلتين، ولكنها ناجمة عن تحصيل المستقبلات القشرية المعدنية بتركيز عالية من إنزيم (11 - بيتا هيدروكسي ستيرويد نازعة الميديروجين)، الذي يحول الكورتيزول (هيدروكورتيزون) إلى الكورتيزون العاطل. يتبسط هذا الإنزيم بأحد مكونات العرقسوس Liquorice،

² الفاعلية Potency (ورن الدواء وعلاقته مع تأثيره) بدلاً من النجاعة efficacy (قوة الاستجابة): راجع الفصل 7. إذا أعطيت جرعة كافية كبيرة من مادة قشرية سكرية، مثل الريدنيزولون، فسوف تسبب احتباس صوديوم أكثر من ذلك المحدث بالعشريات المعدنية. يختلف هذا في الممارسة العملية حيث أن هناك حاجة لاستعمال قشرانيات سكرية مختلفة (أكثر انتقائية، وفاعلة)، وليس الجرعات العالية من الريدنيزولون، عندما يراد تسه المستقبلات القشرية السكرية (كما في معالجة رفض الطعم الحاد).

ويخفي أحياناً عيباً وراثياً. لذا قد يحدث أحياناً "قَرطُ الألدوستيرونية الكاذبة" Pseudohyperaldosteronism سواء المكتسبة (عند مدمسي العرقسوس) أو بسبب المتلازمات الوراثية.

الهيدروكورتيزون Hydrocortisone (كورتيزول Cor-tisol) هو الستيرويد الطبيعي الرئيسي الذي يعطى فموياً؛ وهو ملح ذَوَاب يعطى داخل الوريد للتأثير السريع في الطوارئ (سواء الناجمة عن العوز، الأرجية أو الداء الالتهابي). يمكن إعطاء معلق (أَسِيتَات الهيدروكورتيزون hydrocortisone acetate حقناً داخل المفصل).

التأثير المجموعي لمستحضر الحقن Parenteral prep-aratron for system effect يستعمل سكسينات صوديوم هيدروكورتيزون الذَوَاب حقناً للتأثير السريع (1 - 2 ساعة)؛ من الملائم استعماله للتأثير المستمر كل 8 ساعات. إن أسيتات الريدنيزولون هو البديل حقناً داخل العضل مرة أو مرتين بالأسبوع.

قوة الأقراص القموية، راجع (الجدول 1.34).

الريدنيزولون Prednisolone هو مضاد الالتهاب (القشَرانيّ السكري)، السائد الفَعَال بيولوجياً، ذو قدرة قليلة على احتباس الصوديوم؛ يُعد الخيار المعياري للمعالجة الدوائية المضادة للالتهاب، فموياً أو حقناً عَضَلِيّاً.

ريدنيزون Prednisone هو طليعة دوائية، خاملة بيولوجياً ويتحول إلى ريدنيزولون في الكبد. ولما كان 20% منه فقط سينقلب إلى الريدنيزون فلا توجد وجهة نظر من استعماله.

ميثيل ريدنيزولون Methylprednisolone يشبه الريدنيزون؛ يستعمل داخل الوريد من أجل معالجة نبضية pulse بجرعات ضخمة (راجع أدناه).

الكورتيكوستيرويدات المفلورة: التريامسينولون Fluorinated corticosteroids: Triamcinolone لا يمتلك تأثيراً مثبتاً للصوديوم (قشَرانيّ معدني) لكن من مساوئه حدوث الهزال العضلي الذي قد يكون وخيماً أحياناً والقهم anorexia (فقد الشهية)، وقد يكون الاكتئاب النفسي أكثر شيوعاً بالجُرعة العالية.

الجدول 1.34: الفاعلية النسبية للستيرويدات الكُطَرِيَّة.

الفاعلية النسبية التقريبية		المركب (قوة القرص، ميلي غرام)	
التأثير المضاد للالتهاب (قشَرانيّ سكري)	التأثير المثب للصوديوم (قشَرانيّ معدني)	الجُرعات المكافئة ¹ (من أجل التأثير المضاد للالتهاب، ميلي غرام) ²	
0.8	1.0	25	الكورتيزون Cortisone (25)
1.0	1.0	20	الهيدروكورتيزون Hydrocortisone (20)
4	0.8	5	الريدنيزون Prednisolone (5)
5	أثر أدنى	4	ميثيل ريدنيزولون Methylprednisolone (4)
5	ليس له تأثير	4	التريامسينولون Triamcinolone (4)
30	تأثير أعلى	0.75	الديكساميثازون Dexamethasone (0.5)
30	تأثير مهمل	0.75	البيتاميثازون Betamethasone (0.5)
15	150	ليس له علاقة	الفلودوكورتيزون Fludrocortisone (0.1)
لا يوجد	500 ³	ليس له علاقة	الألدوستيرو Aldosterone

1. لاحظ أن هذه المكافئات تتعكس تقريباً مع قوة القرص.
2. الجرعات في العمود الأخير هي في المجال الأخفض الذي قد يسبب كبتاً لمحور الوطائي/الغُدِّيَّة/القشَرانيّ الكُطَرِي عندما يعطى باستمرار يومياً. يمكن أن تعطى جرعات أعلى من الريدنيزولون 40 ملغ، مثلاً بأيام متناوبة أو يومياً حتى خمسة أيام دون أن تسبب كبتاً سريرياً هاماً.
3. حقناً.

لذا يكون احتطار كبت المحور الوطائي/الغدة النخامية/الكظرية بمستواه الأدنى (ولكن يمكن أن يحدث). تمتد هذه الخاصية من الاستقلاب الكبدي الواسع بالمرور الأولي مع التوافر الجموعي المنخفض أيضاً سيرة للمعالجة الموضعية في داء الأمعاء المتهيجة Irritable bowel disease مع احتطار أصغري minimal risk للتأثيرات الجموعية الضائرة.

الحرانك الدوائية للكورتيكوستيرويدات

PHARMACOKINETICS OF CORTICOSTEROIDS

يعد امتصاص الستيرويدات الحلقية المعطاة فمواً سريعاً. يتراوح العمر النصفى البلازمي $t_{1/2}$ لغالبية الستيرويدات ما بين 1 - 3 ساعات، ويحدث التأثير البيولوجي الأعظمي بعد 2 - 8 ساعات. يعطى عادة 2 أو 3 مرات يومياً. تستقلب على نحو رئيسي في الكبد (يخضع بعضها للاستقلاب الكبدي بالمرور الأولي، راجع ما سبق) ويفرغ بعضها بنون تبدل عن طريق الكلية. يطول العمر النصفى في الداء الكبدي أو الداء الكلوي ويقصر بالتحريض الإنزيمي إلى مدى قد يكون هاماً سريرياً.

يسمح التطبيق الموضعي (الجلد، الرتين، المفاصل) بالامتصاص الذي قد يكون كافياً لحدوث تأثيرات جموعية.

في الدم، تُحمل الستيرويدات الكظرية بصورة حرة (فعالة بيولوجياً) تُشكل (5%) وترتبط أيضاً (95%) في حالة الهيدروكورتيزون مع الترانزكورتين transcortin (غلوبولين ذو ألفة عالية وسعة رابطة منخفضة)، وعندما يشبع هذا الارتباط، ترتبط مع الألبومين (80% في حالة الهيدروكورتيزون). يرداد تركيز الترانزكورتين بالإستروجينات، كما هو الحال في الحمل، وموانع الحمل الهرمونية والمعالجة بالإستروجينات الأخرى؛ إذا أخذت هذه المواد، فسوف يرتفع تركيز الهيدروكورتيزون البلازمي، لكن مقدار الهيدروكورتيزون الحر قد يكون طبيعياً، حيث يكون مضبوطاً بألية الارتجاع الفيزيولوجي. قد يُشبه على نحو حاطي بالإصابة بمتلازمة كوشينغ عند المرضى الذين يتناولون الإستروجين دون تمبير، والذي يقاس هو إجمالي الهيدروكورتيزون (كما هي العادة).

يجب تخفيض جرعات الستيرويد لدرجة أقل من السعة

الديكساميثازون Dexamethasone والبيتاميثازون Betamethasone ستيرويدات متشابهة القدرة، لها فعالية مضادة للالتهاب، وفعلهما أطول من البريدنيزون ويستعملان لكبت قشر الكظر علاجياً.

فلودروكورتيزون Fludrocortisone يمتلك فعالية شديدة كمثبت للصوديوم نسبة إلى فعده المصاد للالتهاب، ويجب مراعاة التأثيرات اللاكهربية noelectrolyte بجرعاته العالية فقط. يستعمل لإعاضة الألدوستيرون عندما يتخرب قشر الكظر (داء أديسون). إن الفلودروكورتيزون هو دواء الاختيار كذلك عند أغلب المصابين باعتلال الأعصاب الذاتي، الذين يُعد توسيع الحجم لديهم سهل التحقيق أكثر من الزيادة المستمرة في التوتر المُضَيِّق للأوعية vasoconstrictor tone. قد تتطلب جرعات عالية أكبر من الفلودروكورتيزون (0.5 - 1.0 ميلي غرام) عندما ينجم هبوط ضغط الدم عن متلازمة فقد الملح من منشأ كلوي، مثل تلك الناجمة عن نوبة التهاب الكلية الخلالي.

الألدوستيرون Aldosterone (عمره النصفى 20 دقيقة)، هو الهرمون الرئيسي الطبيعي المثبت للملح، استعمل حقناً داخل العضل في قصور الكظر الحاد. يتعطل بسرعة بعد إعطائه الفموي بالمرور الكبدي الأولي، لا مكان له في المداواة الروتينية مقارنة مع الفلودروكورتيزون المعال عن طريق الفم.

سبيرونولاكتون Spironolactone (راجع الفصل 26) هو مناهض تنافسي للألدوستيرون حيث يُحصر التأثير القشري المعدني للستيرويدات الأخرى؛ يستعمل في معالجة فرط الألدوستيرونية الأولية وكمدر للبول، في حالة الوذمة الوخيمة الناجمة عن فرط الألدوستيرونية الثانوية، كما في تشمع الكبد وفشل القلب الاحتقاسي.

البيكلوميثازون والبوديزونيد Beclomethason and budesonide

يستعملان استنشاقاً في الربو (راجع الفصل 27). يُنتج حوالي 90% من الجرعة المستشفة وتتعطل هذه الستيرويدات بالمرور الكبدي الأولي؛ ويمتص الباقي، من الفم إلى الرتين، فيحدث تركيز بلازمي جموعي منخفض جداً.

لا يمكن ترتيب البرينديزولون، أو تريامسيتلون أو الديكساميثازون حسب الجدارة merit على نحو حاسم. قد يكون أحدهما ملائماً للمرضى على نحو منفرد، لاسيما العلاقة بوقوع التأثيرات الضائرة مثل الهزال العضلي. أما بالاستنشاق: فيستعمل بيكلوميثازون والبوديزونيد.

• من أجل كبت الوطاء/التخامية/قشر الكظر، كما هو الحال في فرط تنسج الكظر يعطى البرينديزولون والديكساميثازون.

التأثيرات الضائرة للمعالجة الدوائية المجموعية بالمستيريود الكظري

ADVERSE EFFECTS OF SYSTEMIC ADRENAL STEROID PHARMACOTHERAPY

تتألف هذه التأثيرات من إنتاج كثيف للأفعال الفيزيولوجية والفارماكولوجية المدرجة تحت أفعال الهمدروكورتيزون. يحدث بعضها فقط بالاستعمال الجموعي ولذا فإن المعالجة موضعية، مثل الاستنشاق، الحقن داخل المفصل، تُعد مفضلة في الممارسة العملية.

تلي التأثيرات غير المرغوبة عموماً الاستعمال المطول ولا تحدث بعد جرعة أو جرعتين في حين أن بعضها يحدث بعد عدة أيام، من الاستعمال مثل انتشار العدوى spread of infection. ينبغي أن لا يعاني المرضى من التأثيرات غير المرغوبة التي سنسردها بعد قليل أثناء المعالجة بالإعاضة، لكن أحياناً لا يمكن تجنبها عندما يستعمل كمعالجة دوائية. تعتمد التأثيرات غير المرغوبة على اختيار الستيرويد. لا يحدث الفلودروكورتيزون (القشري المعدني) في جرعاته العادية تخلخل عظمياً ولا يسبب البرينديزولون (القشري السكري) عادة الوذمات.

لا يرجح حدوث التأثيرات غير المرغوبة الخطيرة عموماً إذا كانت الجرعة اليومية أدنى مما يكافئ 50 ميلي غرام من الهيدروكورتيزون أو 10 ملغ من البرينديزولون. تتضمن التأثيرات غير المرغوبة الرئيسية للاستعمال المزمن للكورتيكوستيرويد ما يلي:

صمّاوية Endocrine. تؤدي ملامح متلازمة كوشينغ Cushing بدرجة أقل أو أكثر إلى الوجه البشري moon face، ترسب الدهون في الجسم، الوذمة، فرط ضغط الدم، الخبطوط،

الرابطة عند المصابين بانخفاض شديد في ألبومين المصل. قد يسبب التركيز المنخفض للألبومين الناجم عن داء كبدي، زيادة تأثيرات الستيرويدات بتأخير استقلالها (قد يتضاعف العمر النصفى للبرينديزولون).

جداول الجرعات DOSAGE SCHEDULES

استعملت جداول متباينة مختلفة أملاً بإنقاص كبت الوطاء/التخامية/الكظر (HPA) بواسطة السماح بتخفيض التركيز الستيرويدي البلازمي بين الجرعات مما يوفر الزمن للنحامية بالشفاء، مثال ذلك البرينديزولون 40 في أيام متناوبة. لكن لم يكن هناك نجاح تام في اجتناب الكبت والسيطرة على الأعراض في الوقت نفسه. الحالات التالية هي أمثلة على ذلك:

- عندما تكون الجرعة اليومية المفردة عملية فيجب إعطاؤها في الصباح الباكر (لتتوافق مع التصعيد الطبيعي للمحور الوطائي/التخامي/الكظري)
- تستحق جداول الأيام المتناوبة أن تستخدم، لاسيما عندما يكون الغرض كبت المناعة (غرس الأعضاء) فضلاً عن أثرها المضاد للالتهاب (التهاب المفاصل الروماتويدي)
- تعد المساقات القصيرة (لبضعة أيام) عملية لبعض الحالات بدون اهتمام بالكبت، مثل الربو الحاد المتوسط الوحامة.
- من المتغيرات الأخرى إعطاء جرعات كبيرة (غرامات وليس ميلي غرام)، فمويّاً أو داخل الوريد مثل الميثيل برينديزولون 1.0 غرام داخل الوريد لمدة ثلاثة أيام متتابة، بفواصل أسابيع أو أشهر (بالجرعات النبضية الضخمة). تستخدم هذه الطريقة خصوصاً في أدواء الكولاجين.

اختيار الستيرويد الكظري خلاصة

- من أجل المعالجة بالإعاضة القموية في قصور قشر الكظر، يجب أن يستخدم الهيدروكورتيزون لإيجاد بالقيسريّات المنكّرية وبعض القشريّات المَدَيّنة الفعالة. يحتاج داء لنيسون لجرعة صغيرة إضافية من الهرمون ذي التأثير القشري المعدني (فلودروكورتيزون). إن البرينديزولون وحده غير فعال كمعالجة بالإعاضة.
- من أجل التأثير المضاد للالتهاب والمضاد للأرجية (كابت للمناعة)،

معديّة معوية Gastrointestinal. يتعرض المرضى الذين يأخذون الستيرويدات باستمرار، ولاسيما بتوليفة مع مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) لزيادة حدوث القرحة الهضمية والنزف بحوالي 1 - 2%. أما تحصين هؤلاء المرضى بالاستعمال الوقائي الروتينى للعلاج المضاد للقرحة فهو غير مفضل، وليس من الضروري معالجة 98 مريضاً لكي تساعد اثنين منهم. لكن تعدد مثل هذه المعالجة (مشطة مضخة البروتون، مُحَصِر مُسْتَقْبَلَة الهيستامين H₂، السكرالقات) ملائمة عندما يكون هناك احتمال للقرحة، مثال ذلك المصابون بالتهاب المفصل الروماتويدي الذين يتناولون مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs، أو عند المرضى الذين لديهم تاريخ لداء قرحي هضمي. ثمة ازدياد في وقوع التهاب البكرياس.

الجهاز العصبي المركزي Central nervous system. قد يحدث الاكتئاب والنهتان خلال الأيام الأولى من إعطاء جرعة عالية، ولاسيما عند المصابين باضطراب نفسي. تتضمن التأثيرات الأخرى الشفق euphoria، والأرق وتفاقم الفصام والصرع. قد ينجم عن المعالجة المديدة ارتفاع الضغط داخل القحف مع وذمة الحليمة، لا سيما عند الأطفال.

عينية Ophthalmic قد تتضمن التأثيرات العينية الساد cataract تحت المحفظة الخلفية (هناك اختطار عندما تزداد جرعة الريدنيزولون عن 10 ميلي غرام/يوم أو ما يكافئها لمدة تفوق السنة)، والزرق glaucoma (بالاستعمال المطول للقطرات العينية) والترقق في القرية أو الصلبة.

تأثيرات أخرى Other effects تتضمن حدوث اضطرابات حيضية، تأخر الالتئام السيجي (يتضمن تمزق عضل القلب بعد الاحتشاء العضلي القلبي)، الانصمام الخثاري، وبصورة متناقضة، تفاعلات فرط التحسس بما فيها التأق.

الستيرويدات الكظرية والحمل

ADRENAL STEROIDS AND PREGNANCY

تعد الستيرويدات الكظرية ماسخة teratogenic عند

النكدم، حب الشباب أي العد، الزيب أي كثرة الشعر. قد ينجم ضرر جلدي رئيسي من أذية صغرى من أي نوع من الستيرويدات. قد يظهر الداء السكري. يعتمد كبت الوطاء/الثخامية/الكظر على الكورتيكوستيرويد المستعمل، جرعته، مدة إعطائه وزمنه. قد لا يتبع الجرعة المفردة الصباحية من الريدنيزولون أقل من 20 ميلي غرام أي كبت للمحور المذكور، بينما قد تكبت جرعة من 5 ميلي غرام تعطى في وقت متأخر في المساء التفعيل الصباحي الباكر الأساسي لمحور الوطاء/الثخامية/الكظر (HPA axis) (نظم يوميّ circadian rhythm). يمكن أن يحدث كبت كبير لمحور HPA خلال أسبوع (راجع سحب المعالجة بالستيرويد، أدناه).

عضلية هيكلية Musculoskeletal. قد يحدث اعتلال العصل الدائسي ومزق الوتر. يتطور تخلخل العظام بأسلوب محاتل insidiously مؤدياً إلى كسور في الفقرات، الأضلاع، الفخذ والقدم. قد يحدث أيضاً ألم وتقييد في الحركة بعد أشهر على نحو متقدم عن التبدلات التصويرية الشعاعية. يفيد إعطاء ثنائي الفسفونات bisphosphonate مع الفيتامين D أو بدونه في الوقاية والعلاج. يضعف النمر عند الأطفال. يعد النخر اللوحي avascular necrosis (رؤوس الفخذ) من المضاعفات الخطيرة (بالجرعات العالية)؛ يبدو أنه ناجم عن تقييد جريان الدم عبر الشريكات الدموية.

مناعية Immune. يسبب كبت الاستجابة النهائية تجاه العدوى والكبت المناعي عند بعض المرضى حدوث أعراض وعلامات لا نموذجية وتدهور سريع. يزداد وقوع العدوى بالمعالجة بالجرعة العالية، وقد تكون أي عدوى infection وخيمة بشدة إذا حدثت. قد يظهر داء المبيضات candidiasis ولاسيما في السبيل الهضمي، قد يصبح السل الهاجع فعالاً ومخاتلاً. يتطلب الحقن داخل المَفْصِل intra-articular تطهيراً صارماً وتصبح اللقاحات الحية خطيرة. قد يؤدي إلى تطوير الحماق chickenpox بالشكل الوخيم للمرض ولذا يجب إعطاء الذين لم يصابوا سابقاً بالحماق الغلوبولين المناعي النطاقي الحماق خلال ثلاثة أيام من التعرض. يجب اجتناب الحصبة بطريقة مشابهة.

• الاطلاع على أهمية المطاوعة compliance.

• معرفة ما يجب فعله إذا تطورت لديهم علة داخلية inter-current أو كروب وحيم: إذ يجب مضاعفة الجرعة التالية وإخبار طبيههم. إذا عمل المريض جرعة يجب عليه أخذها حين يتمكن من ذلك. يحافظ هكذا على المذحول اليومي الإجمالي، لأن كل مريض يجب أن يأخذ الجرعة الضرورية الأدنى لضبط المرض.

معالجة العلة الداخلة

Treatment of intercurrent illness

يستجيب قشر الكُظُر الطبيعي للكرب الوخيم Sever stress بإفراز أكثر من 300 ميلي غرام يومياً من الكورتيزول. تكون العلة الداخلة بمجهد ومعالجتها ملحة، ولاسيما العدوى infections؛ يجب مضاعفة جرعة الكورتيكوستيرويد خلال العلة ثم تقص تدريجياً عندما يتحسن المرضى. تُعد المعالجة الكيميائية الفعالة للعدوى الجرثومية ذات أهمية خاصة.

العدوى الفيروسية المُكشحة قد تصبح شديدة خلال المعالجة بالستيرويد لأن الاستجابة المناعية لنجسم قد تكون مكتوبة على نحو كبير. يُعد هذا هاماً خصوصاً للمرضى الميكروبي المناعة المعرضين لفيروس الهربس النطاقي/الحماقي الذي قد يسبب علة خاطفة Fulminant illness؛ قد يحتاج هؤلاء المرضى تحصيئاً متفعلاً بالغلوبولين المناعي للحماق/الحلأ النطاقي، VZIG عند التمكن من تطبيق ذلك. يُعد الاستعمال المستمر للبريدنيزولون 20 ميلي غرام/يوم (أو ما يكافئها) كابناً للمناعة immunosuppressive. لكن قد يفيد الكورتيكوستيرويد أحياناً في المعالجة بعد بدء المرض (التهاب الدرق، التهاب الدماغ)، وثمة زمن للاستجابة المساعية لكي تحدث. حيث تعدل على كبر، التأثيرات غير المرغوبة للاستجابات المناعية والتفاعل الالتهابي المفرط.

القيء يتطلب الإعطاء حقناً.

في حالة الجراحة النسي يضاف فيها المعالجة بالستيرويد الكُظُرِي يجب أن يعطى المريض الهيدروكورتيزون 100 - 200 ميلي غرام عضلياً أو وريدياً تمهيداً للتخدير. إذا كان هناك أي علامة تنبئ بوجود وهط Collapse مثل هبوط ضغط الدم،

الحيوانات. على الرغم من أن العلاقة ما بين المعالجة الدوائية والعلح الخنكي Cleft palate والشذوذات الجنينية الأخرى لا تزال مشتبهاً عند الإنسان، فلا يوجد هناك شك بأن العديد من النساء اللواتي يتناولن الستيرويدات قد يحملن ويلدن أطفالاً طبيعيين. يحدث الكبت الوطائي/الثخامي hypothyroidism عند الوليد، فقط، بالجرعات العالية المعطاة للأم. يجب أن يُحافظ على جرعات منخفضة قدر الإمكان خلال الحمل ويُفضل احتساب الستيرويدات المفلورة النسي تعد ماسخة عند الحيوانات (ديكساميثازون وبيتاميثازون، التريامسولون، والستيرويدات الموضعية المختلفة مثل الفلويسولون). قد تحتاج النساء المصابات بقصور كظري واللواسي يصبح حوامل لزيادة الهيدروكورتيزون كمعالجة بالإعاضة بحوالي 10 ميلي غرام يومياً لكي يعوض عن الترابط الرائد مع بروتينات البلازما الذي يحدث خلال الحمل. يجب أن يدبر المخاض علاجياً كما هو موصوف بالجراحة الرئيسية (سيأتي لاحقاً).

الاحتياطات خلال المعالجة المزمنة بالستيرويد

الكُظُرِي

PRECAUTIONS DURING CHRONIC ADRENAL STEROID THERAPY

إن الاحتياطات الأهم خلال المعالجة بالإعاضة والمعالجة الدوائية هو أن يشاهد المريض بانتظام مع إدراك إمكانية حدوث التأثيرات الضائرة النسي تتضمن احتباس السوائل (كسب الوزن)، فرط ضغط الدم، البيلة السكرية، نقص بوناسيوم الدم (قد يكون من الضروري إضافة البوتاسيوم) وألم الظهر (تخلخل العظام)؛ والشيء الخطير هو المريض غير المُطَاع.

Mild withdrawal symptoms الخفيفة أعراض الامتناع

(القصور القشري العلاجي المنشأ): تتضمن التهاب الملتحمة، التهاب الأنف، فقدان الوزن، الألم المفصلي والعقيدات الجلدية الحاككة ichty.

يجب على المرضى دائماً Patients must always:

• حمل بطاقة تعطي تفاصيل المعالجة.

خلال العملية، فيجب تسريب الهيدروكورتيزون داخل الوريد (100 ميلي غرام) فوراً. ما عدا ذلك، إذا لم توجد مضاعفات تكرر الجرعة كل ست ساعات لمدة 24 - 72 ساعة ثم تنقص إلى النصف كل 24 ساعة حتى تصل إلى مستوى الجرعة الطبيعية.

قد تعطى العمليات الجراحية الصغيرة مثل قلع الأسنان بهيدروكورتيزون 20 ميلي غرام فمويًا 2 - 4 ساعات قبل العملية وتعطى الجرعة نفسها بعد العملية.

يجب في جميع هذه الحالات إتاحة التسريب الوريدي للاستعمال الفوري العاجل إذا لم يكن ما ذكر أعلاه كافياً. يجب استعمال هذه الاحتياطات عند المرضى الذين يعالجون معالجة أساسية بالكورتيكوستيرويد خلال السنة السابقة، لأن الجملة الوطائية /الثخامية/ الكظرية، التي تكون كافية لحياهم الاعتيادية، قد تفشل في الاستجابة الكافية للكرب الوخيم. إذا كانت المعالجة بالستيرويد مطولة، فيجب أخذ الاحتياطات لمدة ستين بعد إيقافها. يعني ذلك أن بعض المعالجة غير الضرورية قد أعطيت، لذا قد يكون الومض الناجم عن القصور الكظري الحاد مميتاً وتعد التأثيرات الاعتلالية illeffects للجرعات الزائدة القصيرة الأجل من الستيرويد أقل خطراً، تكون محصورة باحتمال ازدياد وقوع العدوى ووخامتها.

الجرعات وطرق الإعطاء

DOSAGE AND ROUTES OF ADMINISTRATION

تعتمد الجرعات كثيراً على الهدف الذي استعمل من أجله الستيرويد وعلى الاستجابة الفردية. لا يوجد جدول فردي ملائم لكل حالة ولكن ثمة أمثلة تظهر فيما بعد.

الشروع بالجرعات المجموعية Systemic commencing doses

• من أجل الأدوية الخطيرة مثل الذئبة المجموعية، التهاب الجلد والعضل: يعطى الريدنيزولون حتى 0.75 - 2.0 ميلي غرام/ كيلوغرام /يوم فمويًا بجرعات مقسمة.

• في تهديد الحياة، يعطى الريدنيزولون حتى 70 ميلي غرام، أو ما يكافئه من الستيرويدات الأخرى. تزداد هذه الجرعة

فيما بعد في حال الضرورة حتى يُسيطر على المرض أو تحدث التأثيرات الضائرة؛ قد يحتاج الريدنيزولون 2 - 3 ميلي غرام/كغ/يوم. يقدم السيكلوفوسفاميد (راجع الفصل sphamide أو الآزاثيوبرين Azathioprine) (راجع الفصل 15) مساعدة قيمة؛ فقد يُعززان الضبط البدني للمرض ويمتلكان أثراً موفراً Sparing effect لجرعة الصيانة المطلوبة من الريدنيزولون.

• عادة ما تستعمل الآن، الجرعات النبضية الضخمة megadose pulses (ميشل ريدنيزولون 10 غرام داخل الوريد يومياً لمدة ثلاثة أيام) وتتبع بجرعة مداومة فموية من الريدنيزولون و/أو العامل الموفر للستيرويد steroid-sparing agent (أعلاه).

• في الأمراض الأقل خطراً مثل التهاب المفصل الروماتويدي: يعطى الريدنيزولون 7.5 - 10.0 ميلي غرام يومياً، يضبط فيما بعد بحسب الاستجابة.

• في بعض الحالات الخاصة، التي تشمل إعاضة قصور الكظر تعطى الجرعة بناءً على معالجة المرض.

• في المعالجة المستمرة يستخدم المقدار الأدنى الذي يسبب التأثير المرغوب فيه. يجب أن يُقل المريض أحياناً الضبط control الناقص لأن الضبط التام، كما هو الحال في التهاب المفصل الروماتويدي، الممكن الحصول عليه، يكتنف استعمال جرعات تؤدي لانسمام مديد، مثل تخلخل المظام، إذا استمرت المعالجة لسنوات. لذا يعدّ القرار بالشروع بهذه المعالجة مسألة خطيرة عند المريض.

التطبيقات الموضعية Topical application (كريمات، داخل الأنف، استنشاق، حقن شرجية) تُستعمل التطبيقات الموضعية كمحاولات، غالباً ما تكون ناجحة، للحصول على تأثيرات موضعية، واجتناب التأثيرات المجموعية؛ تحقن أيضاً مُستعلقات suspensions المحاليل داخل المفاصل والأنسجة الرخوة وتحت اللتخمة. قد تسبب التطبيقات الموضعية عندما تستعمل بجرعات كبيرة heavy امتصاصاً كافياً لكبت الوطاء، وتسبب أخرى تأثيرات غير مرغوبة. ذُكرت المستحضرات الفردية في النص في مكافئ الملائم.

مأمون عند الأشخاص المكبوتسي المناعة immunosuppressed، فمثلاً قد يسبب إعطاء الريدليزولون الجموعي أكثر من 2 ميلي غرام/ كيلو غرام/يوم لمدة أكثر من أسبوع واحد في الثلاثة أشهر السابقة، لأنها قد تسبب المرض، لكن يُعطي التمنيع الفاعل باللقاحات المقتولة أو الدُفانات (الذيفانات المُعَطَّلَة toxoids) استجابة طبيعية ما لم تكن جرعة السترويد عالية، حيث قد تكبت الاستجابة.

قد يحدث ارتفاع ضغط داخل القحف intracranial بسهولة عند الأطفال أكثر من البالغين.

توليفات الجرعة الثابتة Fixed - dose combinations
يجب ألا تستعمل توليفات بجرعة ثابتة من الستيرويدات الكُظْرية مع أدوية أخرى في قرص واحد، إذ قد تبطل أسس استعمال هذه المستحضرات (راجع الفصل 7).

نوع استعمال الستيرويدات الكُظْرية
• إعاضة العوز الهرموني
• كبت الالتهاب
• كبت المناعة
• كبت فرط الإفراز الهرموني

استعمالات الستيرويدات القشرية الكُظْرية

USES ADRENAL CORTICAL STEROIDS

REPLACEMENT THERAPY المعالجة بالإعاضة

قصور قشر الكُظْر الحاد (النُوب الأديسونية)

Acute adrenocortical insufficiency (Addisonian crisis)

هو حالة إسعافية ويجب أن يعطى سكسينات صوديوم هيدروكورتيزون 100 ميلي غرام داخل الوريد مباشرة في حال الاشتباه بالإصابة أو قد يموت المريض.

• يمرض محلول كلوريد الصوديوم 9% مباشرة تسريباً وريداً ثم يضاف 100 ميلي غرام من الهيدروكورتيزون إلى اللتر الأول، الذي يعطى على مدى ساعتين (قد نحتاج إلى عدة ألتار من السوائل في خلال 24 ساعة الأولى)

• يجب أن يعطى المريض بعدها الهيدروكورتيزون بمقدار 100

تتحم الانتقائية النسبية العالية لليكلوميثارون الاستنشاقى في الربو عن توليفة combination طريق الإعطاء والفاعلية العالية ونحوه السريع إلى مُستَقْبَلات عاطلة في الكبد إذا جرى امتصاصه (راجع الربو، الجلد)؛ مع ذلك قد يحدث أحياناً كبت وطلائي/انخامي وسمية مجموعية.

موانع الاستعمال Contraindications. إن موانع استعمال الستيرويدات الكُظْرية لأجل كبت الالتهاب هي نسبية، تعتمد على الميزة المتوقعة. يجب أن تستعمل فقط في الحالات الخطيرة إذا كان المريض مصاباً بالسكري، لديه قصة اضطراب نفسي، قرحة هضمية، صرع، سل، فرط ضغط الدم أو فشل قلبي. يتطلب وجود أي عدوى البدء بمعالجة كيميائية فعالة قبل الستيرويد ولكن قمة استثناءات (بعض العدوى الفيروسية، راجع أعلاه). قد يسبب تطبيق الكورتيكوسترويد موضعياً على العين الملتتهبة تأثيراً كارثياً إذا كان الالتهاب ناجماً عن فيروس الهربس (الحلأ).

تزيد الستيرويدات التي تحتوي الفلور (راجع أعلاه) من وسامة السكري لذا يجب احتياهما في هذا المرض.

الاستعمال المديد للستيرويدات الكُظْرية Long term

use of adrenal steroids يسبب الاستعمال المديد للستيرويدات الكُظْرية عند الأطفال على نحو أساسي المُشكلات نفسها المشاهدة عند البالغين ما عدا تأخر النمو الذي يعتمد نسبياً على الجرعة. قد يكون ذلك غير هام ما لم تزد مدة المعالجة عن ستة أشهر؛ ويزداد النمو بعد سحب الستيرويد. قد تنقص جداول الجرعات المتقطعة (اليوم البديل) من اختطار تأخر النمو (نادراً، قد يفضل استعمال الموجهة القشرية corticotrophin، راجع أدناه).

لثة مُشكلات أخرى قد تبدو أكبر عند الأطفال أكثر مما هي عند البالغين. فقد تكون العدوى الفيروسية الشائعة أثناء الطفولة أوسع، فإذا أخذ الطفل غير المنيع الستيرويد الكُظْري فقد يتعرض لإحدى هذه العدوى، فمن الحكمة محاولة الوقاية من المرض بإعطاء العلوبولين المناعي النوعي الملائم (عند توافره).

إن اللقاح الفيروسي الحي live virus vaccination غير

50 - ميلي غرام وريدياً أو عضلياً كل 6 ساعات لمدة 24 ساعة؛ ثم كل 12 ساعة، يبدأ بالاستعمال الفموي عندما يكون ملائماً؛ البدء بالاستعمال الفموي عندما يكون ملائماً؛ 40 - 60 ميلي غرام يومياً إجمالاً عن طريق الفم على 2-3 جرعات.

تهدف المعالجات الأخرى إلى إعادة توازن الكهارل التي تعتمد على الظروف. يجب البحث عن سبب البؤة ومعالجته؛ الذي غالباً ما يكون العدوى infection. عندما تنخفض جرعة الهيدروكورتيزون إلى أقل من 40 ميلي غرام يومياً، قد يُحتاج إلى إضافة قشريّ معدني (الفلودروكورتيزون) (راجع أدناه).

يستجيب فرط بوتاسيوم الدم في داء أديسون إلى التدبير المذكور أعلاه ويجب أن لا يعالج بالأنسولين بسبب اختطار هبوط سكر الدم الوخيم.

قصور قشر الكظر الأولي المزمن (داء أديسون)

Chronic primary adrenocortical insufficiency (Addison's disease)

يستعمل الهيدروكورتيزون فمويّاً (15 - 40 ميلي غرام كجرعة إجمالية يومياً) بجرعة منخفضة ليحافظ على العافية وورن الجسم، يُعطى ثلثا الجرعة الإجمالية عند الصباح ويعطى الثلث الثالث عند المساء ليحاكي النظم النهاري الطبيعي للإفراز³. أما المُرَحَّة القشريّة فهي عديمة الفائدة.

يستفيد بعض المرضى جيداً من الهيدروكورتيزون منفرداً، مع إضافة الملح أو بدونه، لكن يتطلب معظم المرضى جرعة قليلة من الستيرويد القشريّ المعدني أيضاً

³ قد يرافق ذلك مع تركيز بلارمي منخفض غير فريولوجي من الهيدروكورتيزون في فترة بعد الظهر afternoon (مع فقد العافية). يحصل تدبير مثل هؤلاء المرضى بثلاث جرعات متساوية باليوم. يعبر المصابون جواً بالرحلات الطويلة خط الطول من الشرق إلى الغرب (أكثر من 12 ساعة، يوم طويل). تؤخذ جرعة إضافية قرب نهاية الرحلة. من أجل رحلات «عرب إلى الشرق» (أكثر من 8 ساعات، يوم قصير). قد تؤخذ جرعة مساوية نظامية فوراً وتؤخذ الجرعة الاعتيادية في الصباح الباكر التالي. تصبى جرعة العمال البليين وفقاً لطرق عملهم (Drug and Therapeutics Bulletin 1990 28.71).

(فلودروكورتيزون 50 - 200 مكروغرام مرة واحدة يومياً، فمويّاً). إذا توجب زيادة جرعة الفلودروكورتيزون عن 500 مكروغرام يومياً، هي حالة غير مرجحة، يجب حينها الأخذ بالحسبان التأثير القشريّ السكري.

تحدد جرعات الهرمونات بأسلوب فردي بحسب التقدم السريري العام ولاسيما ملاحظة: الوزن، ضغط الدم، مظهر الودمة، تراكيز الصوديوم والبوتاسيوم المصلية والهيماوكريت. تصبى جرعة الفلودروكورتيزون مقابل فعالية الرينين renin البلازمية (مقايصة روتينية في عدد من المحابر الباثولوجية الكيميائية بواسطة المقايصة المناعية الشعاعية radioimmunoassay لمقدار الأنجيوتنسين-1 المنتج خلال زمن الحضانة لعينة البلازما). يفرز الرينين (من الجهاز المحاور للكلى) استجابة إلى الاعتكاس الناقص لنفاد الصوديوم عند المرضى الذين يأخذون معالجة غير كافية بالإعاضة. تُضاعف جرعة الهيدروكورتيزون مباشرة في حال نشوء أي مضاعفة مرضية، مثل العدوى أو الحاجة للجراحة أو أي إجهاد آخر.

في حال وجود القيء، يجب أن تعطى الإعاضة الهرمونية حقناً دون تأخر.

لا توجد هناك موانع لاستعمال المعالجة بالإعاضة. وإن الاختطار ناجم عن حبسها بدلاً من إعطائها.

عندما يعالج بعض المرضى (ولاسيما المصابون بقصور التُخامِيّة)، للمرة الأولى، فإنهم لا يستطيعون تحمل الجرعات الكاملة من الهيدروكورتيزون لإصابتهم بالشَّمْع euphoria (النشاط ومَرَح الجنون) أو بالانزعاج النفسي؛ فيعطون 10 ميلي غرام يومياً. يمكن أن تُزاد الجرعة عادة ببطء. تستعمل الجرعة كاملة ويضبط السكري بإعطاء الأنسولين في حال الإصابة بالسكري.

قصور قشر الكظر الثانوي المزمن

Chronic secondary adrenocortical insufficiency

يحدث هذا في قصور التُخامِيّة. من الناحية النظرية فإن المُرَحَّة القشريّة أفضل معالجة، ولكن مساوئ تكرار حقنها يجعل استعمال الهيدروكورتيزون هو المفضل. عادة ما يُحتاج

فرط التنسج الكُظري، لكنه غير فعال بحضور الورم الكظري. لا تتأثر كثرة الشعر، الذي تكرهه النساء عند أنفسهن، على الرغم من الكبت الجيد، وبدء الحيض.

الاستعمال في الالتهاب والكبت المناعي

Use in inflammation and for immunosuppression

يمكن إعطاء وصف مختصر هنا.

نختار الأدوية ذات التأثيرات القشرية السكرية، مثل الريدنيرون، وهكذا لا تكون الجرعات محددة بالتأثيرات القشرية المعدية التي تكون حتمية بالهيدروكورتيزون. لكن يبقى أساسياً استعمال جرعة صغرى تستطيع إنجاز التأثير المرغوب فقط. يجب أن يضحى جزئياً بالتأثير العلاجي أحياناً لاجتناب التأثيرات الضائرة، من أجل ذلك لم تثبت إمكانية فصل التأثيرات القشرية السكرية عن بعضها؛ لم يعرف فيما إذا كان هناك احتمال للتخلص من التأثيرات التقويضية والإبقاء على الفعل المضاد للالتهاب. لا يستطيع الطبيب السريري في بعض الحالات، مثل المتلازمة الكلوية، nephrotic، أن يحدد بالضبط الفعل الذي يريد أن يزد به مطور الدواء drug developer.

استعمالات نوعية أخرى Further specific uses

يعتمد اتخاذ القرار بإعطاء الكورتيكوستيرويد عموماً على معرفة احتمالية وكمية المنفعة (مع الأخذ بعين الاعتبار أن الجرعة العالية المطولة تسبب مضاعفات خطيرة حتماً مثل تآكل العظم، وعلى وحامة المرض وفيما إذا فشل المريض في الاستجابة على نحو مفيد للمعالجات الأخرى. إذ يمكن أن يمنح الخبراء معرفتهم الواسعة حول المرض. وفيما يلي بعض الأمثلة.

تتضمن الستيرويدات الكُظرية في كل الحالات التالية تقريباً:

- التهاب الجلد القشري Exfoliative dermatitis والفقاع pemphigus، في حال المرض الوخيم.
- أدواء الكولاجين، إذا كانت وحيدة مثل الدببة الحمامية المجموعية، التهاب الشرايين العقدي، ألم العضلات الروماتزمي، التهاب الشريان ذي الخلايا العرطلة القحفية

إلى الهيدروكورتيزون بمقدار أقل مما هو في القصور البدئي. قلماً يحتاج إلى هرمون مثبت للصوديوم، حيث تتحكم الغدة النخامية قليلاً في إنتاج الألدوستيرون التي تستجيب بدرجة رئيسية لتركيز البوتاسيوم البلازمي وجملة الرينين أنجيوتنسين. يعطى الثيروكسين والهرمونات الجنسية عندما يكون الأمر ملائماً. ليس هناك اختلاف هام significantly عموماً عن معالجة قصور الكُظر الأولي.

قصور قشر الكُظر العلاجي المنشأ: السحب المفاجئ

Iatrogenic adrenocortical insufficiency: Abrupt withdrawal

(راجع أيضاً سحب المعالجة الدوائية بالكورتيكوستيرويد). يحدث هذا عند المرضى الذين تلقوا معالجة دوائية مطولة بالكورتيكوستيرويد حديثاً التي تثبط إنتاج الهرمون المطلق للموجهة القشرية CRH من الوطاء مما يؤدي إلى فشل كظري ثانوي. يعالج بعود بدء المعالجة أو يعالج وكأنه قصور حاد حسماً هو ملائم. يجب سحب المعالجة بالستيرويد تدريجياً لاجتناب نوب التوقف الحادة، وللسماح للوطاء والنخامية والكُظر باسترجاع الوظيفة الطبيعية. عندما يتعرض، كذلك، المرضى الذين يتناولون الكورتيكوستيرويد للعدوى أو العملية الجراحية (كرب رئيسي) فيجب أن يعالجوا وكأهم مصابون بقصور أولي.

قد لا يؤدي السحب المفاجئ، بعد استعمال جرعات كبيرة من الهرمون بهدف كبت الالتهاب أو الأرجية، إلى نوبة قصور كُظري فقط، بل إلى بكس المرض، الذي كُبت فقط ولم يشف. قد يعد هذا النكس وخيماً جداً، يهدد الحياة أحياناً.

المعالجة الدوائية PHARMACOTHERAPY

كبت وظيفة قشر الكُظر

Suppression of adrenocortical function

تم محاولة لكبت إفراز الأندروجين الكُظري في المتلازمة الكُظرية التناسلية والاسترجال الكُظري، من خلال تثبيط إنتاج الموجهة القشرية النخامية بواسطة الريدنيرون أو الديكساميثازون. بعد كبت إنتاج الأندروجين فعلاً بوجود

(معالجة ملحة لحماية الرؤية)، التهاب الجلد والعضل.

• الربو الوخيم الحاد

• الابيضاض اللمفاوي الحاد (راجع الفصل 30)

• فقر الدم الانحلالي المكتسب

• التفاعلات الأرجية الوخيمة من جميع أنواعها، مثل داء المصل، الوذمة الوعائية، داء الشعرينات. لا تسيطر وَحْدَهَا على التظاهرات الحادة للصدمة التأقية لأنها لا تؤثر بسرعة كافية

• رفض غرس الأعضاء

• إصابة النخاع الحادة: جُرْعَة مختصرة، ومبكرة، وعالية (لإنقاذ الوذمة/الالتهاب)

• التهاب الكبد المزمن الفعال المناعي الذاتي: تحسن الكورتيكوستيرويدات العافية، وتحسن وظيفة الكبد والنسجيات الكبدية؛ يفيد الريدنيزولون بحوالي 80% ويجب أن يستمر لفترة طويلة، حيث يعكس أغلب المرضى إذا سحب الدواء.

تستعمل الستيرويدات الستيرويدية في بعض حالات:

• حمى الروماتزم.

• التهاب المفصل الروماتويدي.

• التهاب الفقار المقسط.

• التهاب القولون التقرحي والتهاب المستقيم.

• التهاب الأمعاء الناحي (داء كرون).

• الربو القصبي وحمى الكأ hay fever (التهاب الأنف الأرجي): وبعض حالات التهاب القصبات المترافقة بانسداد ملحوظ في المسالك الهوائية أيضاً.

• الساركويد sarcoidosis. إذا كان هناك فرط كالسيوم الدم أو تهديد لعضو رئيسي، مثل العين، فيكون إعطاء الستيرويد الستيرويد الكُظْري ملحاً. قد يؤخر من التليف الرئوي ويحسن تظاهرات الجهاز العصبي المركزي.

• داء المرتفعات/داء الجبال الحاد، إذ ينقص الوذمة الدماغية.

• الوقاية من التفاعلات الضائرة لعوامل التباين الشعاعي عند المرضى الذين أصيبوا سابقاً بتفاعل وخيم.

• أدواء الدم السامة عن أضداد الدوران مثل الفرورية القليلة

الصفائح (قد تنقص أيضاً من الهشاشة الشعرية وتقلل من الفرورية على الرغم من بقاء الصفائح قليلة)؛ نَدْرَة المُحَبَّيات agranulocytosis.

• أدواء العين. الأمراض الأرجية والالتهاب غير الورمي الحبيبي للمسبيل العنسي. لكنه قد يجعل العدوى الجرثومية ~~والفرورية أسوأ~~. يُعد استعمال الستيرويدات لكبت الالتهاب في العدوى عموماً غير مرغوب، يجب أن يترك لاحتصاصي طب العيون وأن يشترك مع معالجة كيميائية فعالة؛ يُعد هذا هاماً جداً في العدوى بفيروس الهربس. يجب فحص الكمال القرني Corneal integrity قبل الاستعمال الستيرويدي (تستعمل قطرة من الفلوريسين). بسبب الاستعمال المطول لدكورتيكوسترويد كقطرات عينية الزرق glaucoma إذ يصاب واحد من عشرين من السكان (سمة وراثية a genetic trait). يطبق الهيدروكورتيزون والريدنيزولون أو الفلوروميثولون flourometholone عموماً على شكل قطرات، أو حقن تحت الملتحمة.

• المتلازمة الكلوية nephrotic syndrome. يستجيب المصابون بتبدلات مرضية صغيرة جيداً للمعالجة اليومية أو المتناوبة. بإعطاء الريدنيزولون 60 ميلي غرام/يومياً، سوف تخففي 90% من البيلة البروتينية عند المرضى والتي في خلال 4-6 أسابيع، ومن ثم تتضاءل الجرعة على مدى 4-3 أشهر. قد تخرض المعالجات الأطول حدوث التأثيرات الضائرة. يُعد النكس شائعاً 50% ولا بد أن توجد جرعة أدنى من الستيرويد بحيث تحافظ على المريض بحالة جيدة. إذا كان الستيرويد غير مرغوب لأي سبب فسوف يكون البديل بإعطاء السيكلوفسفاميد أو الكلورامبوسيل. قد يستجيب التهاب كبيبات الكلى العشوائي لجرعة عالية من الكورتيكوسترويد مع الكلورامبوسيل chlorambucil أو بدونه.

• ضروب مختلفة من الأمراض الجلدية A variety of skin diseases، مثل الإكزيمة. قد تعالج الحالات الوخيمة بالضمادات المسدة Occlusive dressings إذا لم يرغب بالتأثير المجموعي، على الرغم من ذلك فقد يكون

الامتصاص هاماً (راجع الفصل 16).

• القرس الحاد الذي يقاوم الأدوية الأخرى (راجع الفصل 15).

سحب المعالجة للدوائية

WITHDRAWAL OF PHARMACOTHERAPY

كلما كانت المعالجة طويلة الأمد كلما توجب أن يكون السحب أبطأ. عندما تستعمل لمدة لا تقل عن الأسبوع (كما في الربو الخفيف)، فإن سحبها يكون مأموناً، وينجز في بضع خطوات، على الرغم من وجود بعض الكبت الوطائي. عندما تستعمل لمدة أسبوعين، مع وجود رغبة في سحبها السريع، فينقص 50% من الجرعة يومياً؛ ولكن إذا عُولج المريض لفترة أطول، فإن إنقاصها يترافق باحتطار مضاعف لاندلاع المرض وحدوث قصور كظري علاجي المنشأ؛ لذا يجب السحب ببطء شديد، مثلاً 2.5 - 5 ميلي غرام من الريدنيزولون، أو ما يكافئها بفواصل 3 - 7 أيام.

يتضمن المخطط البديل تنصيف الجرعة أسبوعياً حتى الوصول إلى 25 ميلي غرام من الريدنيزولون أو ما يكافئه، تنقص بعد ذلك حوالي 1 ميلي غرام كل ثالث يوم أو سابع يوم. قد تكون أقراص الأطفال (1 ميلي غرام) مفيدة خلال السحب.

قد تكون هذه الجدول مع ذلك سريعة جداً (يزداد خلالها حدوث التعب، ومتلازمة dish - rag، أو نُكس المرض). وقد يحتاج للمعدل أبطأ يعادل 1 ميلي غرام من الريدنيزولون (أو ما يكافئه) كل شهر ولاسيما عندما تقارب الجرعة المستوى الفيزيولوجي المطلوب (تكافئ من الريدنيزولون 5 - 7.5 ميلي غرام يومياً).

يستعمل اختبار التتراكوزاكتريد Tetracosactride أو القياسات البلازمية للموجهة القشرية لتقييم شفاء الاستجابة الكظرية، يجب أن لا توحى النتائج الإيجابية بالشفاء الكامل على مقدرة المريض للاستجابة لحالات الكرب؛ أفضل ما تظهر به الحالة الأخيرة هو الاستجابة الوافية لنقص سكر الدم المحرض بالأنسولين (اختبار إضافي لاستجابة قدرة الوطاء/النخامية).

يجب ألا تستعمل الموجهة القشرية لتسريع الشفاء القشري الكظري الضامر، إذ تسبب كتناً آخرّاً للمحور الوطائي

• فرط كالسيوم الدم الناجم عن الساركويد والتسمم بالفيتامين D يستجيب للمعالجة بالريدنيزولون 30 ميلي غرام يومياً (أو ما يكافئها من الستيرويدات الأخرى) لمدة 10 أيام. يستجيب فرط كالسيوم الدم الناجم عن الورم القبي myeloma وبعض الخبايا الأخرى بأسلوب متغاير. لا يستجيب فرط كالسيوم الدم الناجم عن فرط الدريقات parathyroid للستيرويدات.

• ارتفاع الضغط داخل القحف الناجم عن وذمة الدماغ، مثل الورم الدماغي أو التهاب الدماغ (قد ينقص التأثير المضاد للالتهاب من النفوذية الوعائية ويعمل خلال 12 - 24 ساعة): يعطى الديكساميثازون 10 ميلي غرام عضلياً أو وريدياً (أو ما يكافئه) في البداية ثم 4 ميلي غرام كل 6 ساعات بالطريق الالتهام، تنقص الجرعة بعد 2 - 4 أيام وتسحب بعد مضي 5 - 7 أيام؛ قد تستعمل جرعات أكبر في تلطيف الورم الدماغي غير القابل للجراحة.

• المخاض المبسر preterm labour: (للأم) لتعزيز نضج رئة الجنين.

• رشف الحمض المعدي (متلازمة مندلسون).

• الورم العضلي الوبيل: راجع الفصل 21.

• السرطان، راجع الفصل 30.

الاستعمال في التشخيص Use in diagnosis: اختبار

كبت الديكساميثازون. يؤثر الديكساميثازون على الوطاء (بأسلوب مشابه للهيدروكورتيزون) لينقص من نتاج الهرمون المطلق للموجهة القشرية (CRH)، لكنه لا يداخل مع قياس الكورتيكوستيرويد في الدم أو البول. يشير الكبت الطبيعي لإنتاج الكورتيزول بعد إعطاء الديكساميثازون إلى سلامة المحور الوطائي/النخامي/الكظري، بينما ينطوي فشل الكبت على فرط إفراز مرضي للهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH من الغدة النخامية أو للكورتيزول من الكظر. يستخدم الديكساميثازون بسبب فعله المطول (24 ساعة). ثمة عدة

aromatase الذي يحول الأندروجينات إلى الإستروجينات. يعطى مدخر الحقن 250 ميلي غرام داخل العضل مرتين في الشهر في معالجة بعض المصابات بسرطانة الثدي الناكس على التاموكسيفين.

أمينوغلوتيثيميد *Aminoglutethimide* يُحصر مبكراً، وبقي من تحول الكوليستيرول إلى اليرغيسولون *Pregnenolone*. لذا فهو يُحصر تخليق جميع الستيرويدات، الهيدروكورتيزون، الألدوستيرون والهرمونات الجنسية (بما فيها تحول الأندروجينات إلى الإستروجينات)؛ له استعمال في سرطان الثدي. كيتوكونازول *Ketoconazole* هو مضاد فطري فعال له مقدرة على حصر تخليق ستيروول/ستيرويد (Sterol/steroid) (الأرغوستيروول في حالة الفطريات). يثبط الغدد التناسلية وقشر الكظر عند الرجل، ويستعمل في متلازمة كوشينغ وسرطانة البروستات.

المناهضة التنافسية للستيرويدات الكظرية

COMPETITIVE ANTAGONISM OF ADRENAL STEROIDS

سبيرونولاكتون *Spironolactone* يناهض الأثر المثبت للصدويم الذي يمتلكه الألدوستيرون والقشرائيات المعدنية الأخرى. يستعمل في فرط الألدوستيرونية الأولية والثانوية (الفصل 26).

الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH (الموجهة القشرية)

Adrenocorticotrophic hormone ACTH (corticotropin)

الموجهة القشرية الطبيعية *natural corticotropin* تألف من 39 حمضاً أمينياً عديدة الببتيد تفرز من الغدة النخامية الأمامية؛ يُستحصل عليها من الشحومات الحيوانية.

تكمّن فعاليتها الفيزيولوجية في الأحماض الأمينية الأربعة والعشرين الأولى (وهي أحماض أمينية شائعة عند كل الأنواع) وتكمّن معظم الفعالية المناعية في الحموض الأمينية الخمسة عشر الباقية.

النخامي الذي يعتمد عليه مستقبل المريض في الشفاء. يكفي الشفاء التام للوظيفة الوطائية/النخامية/الكظرية لتدبير العزل الداغلة الوحيدة أو الجراحة الذي يتم خلال شهرين عموماً وأحياناً يحتاج أكثر من سنتين.

ثمة العديد من التقارير حول الوهط *Collapse*، أو حتى الغيبوبة، التي تحصل خلال بضع ساعات من إهمال المعالجة بالستيرويد، مثل جهل المرضى بالاختطار الذي عرّضهم أطباؤهم إليه أو فشل حصولهم على الأقراص أو لأسباب أخرى تافهة؛ لكنها ليست ثابتة. يجب أن يُعلم المرضى حول مخاطر إهمال المعالجة، ويجب خلال المرض الداغل، استعمال المستحضرات (داخل العضل) بحرية. يُوقش التحدير والجراحة عند المصابين بقصور قشر الكظر في مكان آخر في هذا الفصل.

تثبيط تخليق الستيرويدات الكظرية

والهرمونات الستيرويدية الأخرى

Inhibition of synthesis of adrenal and other steroid hormone

تستعمل هذه العوامل في تشخيص أمراض الكظر وفي ضبط الإنتاج المفرط للستيروستيرويد، مثل إنتاج الموجهة القشرية من أورام النخامية (متلازمة كوشينغ)، أو الورم العددي القشري الكظري أو السرطانة عندما لا يمكن نزع السبب. يجب أن تستعمل برعاية خاصة لأنها قد تُورث قصوراً كظرياً حاداً. تثبط بعض هذه العوامل تخليق الستيرويد.

ميتيرابون *Metyrapone* يثبط الميترابون إنزيم 11 - بينا هيدروكسيلاتز، الذي يحول طلائع 11 ديوكسي إلى الهيدروكورتيزون، الكورتيكوستيرون والألدوستيرون. يؤثر على تخليق الألدوستيرون أقل مما يؤثر على القشرائيات السكرية.

تريلوستان *Trilostane* يُحصر التريلوستان سبل التخليق المبكرة (3) بيتا هيدروكسي ستيرويد نازعة الهيدروجين) ولذا يثبط تخليق الألدوستيرون.

فورمستان *Formestane* هو مثبط نوعي للأروماتاز

يستجيب إنتاج الغدة النخامية من الموجة القشرية بسرعة للمتطلبات الفيزيولوجية بآلية استتباب الارتجاع السلبية negative-feedback homeostatic المألوف. لما كان العمر النصفى للموجة القشرية هو 10 دقائق وكان قشر الكظر يستجيب بسرعة (خلال دقيقتين) فمن البساطة التصحيح السريع لتأثير الستيرويد.

الموجات القشرية التخليقية Synthetic corticotropins
تمتاز هذه الموجات القشرية بأن سلاسل الحمض الأميني أقصر (حالية من الأحماض الأمينية من 25 - 39) وأقل احتمالاً لأن تسبب أرجية خطيرة، على الرغم من ذلك فقد تحدث. إضافة لأنها غير ملوثة بالبروتينات الحيوانية التي لها أثر مستأرجات فعولة potent allergens.

تتراكوزاكتريد Tetracosactride (تتراكوزاكتريد): يتألف من الأحماض الأمينية الأربعة والعشرين الأولى الفعالة بيولوجياً من الموجة القشرية الطبيعية (من الإنسان أو الحيوان ولذا فهي تمتلك خصائص مشابهة له، مثل العمر النصفى وهو 10 دقائق).

ACTIONS الأفعال

تنبه الموجة القشرية تخليق الكورتيكوستيرويدات (الذي يُعد فيها الهيدروكورتيزون الأهم) ودرجة أقل أهمية الأندروجينات من قبل خلايا قشر الكظر. تمتلك تأثيراً صغيراً (عابراً) على إنتاج الألدوستيرون، الذي قد يكون مستقلاً، في غياب الموجة القشرية وفي ضمور خلايا القشر الداخلي. يُضبط إطلاق الموجة القشرية الطبيعية من الغدة النخامية عن طريق الهرمون المطلق للموجة القشرية (CRH) أو الكورتيكوليبين. Corticoliberin بواسطة الوطاء، يؤثر إنتاج الموجة القشرية بالكروبيد البيئية بالإضافة إلى المستويات الدورانية للهيدروكورتيزون. إن التركيز البلازمي العالي لأي ستيرويد له تأثير قشري سكري يقي من إطلاق الهرمون المطلق للموجة القشرية والكورتيكوتروين، يؤدي نقصه بالتالي إلى قصور قشري كظري. يُعد هذا سبب الكارثة التي تلي الامتناع المفاجئ عن المعالجة بالستيرويد عند

مرضى معالج على نحو مزمن ولدبه قشر كظري ضامر.

التأثيرات The effects تتضمن تأثيرات الموجة القشرية تحرير الستيرويدات (الهيدروكورتيزون، الأندروجينات) بفعلها على قشر الكظر. تسبب الجرعة المطولة الثقيلة صورة سريرية لداء كوشينغ.

الاستعمالات Uses تستعمل الموجة القشرية بدرجة رئيسية في التشخيص، وعلى نحو نادر في المعالجة. تُعد غير فعالة عند أخذها فمويًا ويجب أن تحقق مثل بقية الهرمونات البيتيدية.

الاستعمال التشخيصي Diagnostic use: تستعمل لاختبار مقدرة قشر الكظر على إنتاج الكورتيزول، باختبار القصير، يقاس تركيز الكورتيزول البلازمي (الهيدروكورتيزون) قبل الحقن المضلي للتتراكوزاكتريد (سيناكتين Synacthen) وبعده؛ تكون الاستجابة الطبيعية بارتفاع التركيز البلازمي للهيدروكورتيزون لأكثر من 200 نانومول/لتر. تكشف التغيرات الأطول للاختبار في حالات الصعوبة استعمال مُستحضر مَذخَرِيّ depot formulation (الإطلاق المستدام Sustained - release) حقناً عضلياً. يحقن على سبيل المثال 1 ميلي غرام من المُدخّر يومياً لمدة ثلاثة أيام في الساعة 9 صباحاً، مع اختبار التتراكوزاكتريد tetracosactride القصير الذي ينجز في اليوم الثالث.

قلما يكون لها استعمال علاجي ملائم لأن الهرمون البتيدي يجب أن يحقن؛ لا يمكن الحصول على الفعل القشري السكري الانتقائي (بدون التأثير القشري المعدني)، والنتائج السريرية غير منتظمة. لا يمكن الاعتماد على الموجة القشرية لتعيد إنتاج الكورتيزول الكظري عندما يسحب الستيرويد بعد الاستعمال العلاجي المطول، كذلك لا تعيد الموجة القشرية الوظيفة الوطائية/النخامية المكتوبة كجزء من المحور الوطائي/النخامي/الكظري.

المستحضرات Preparations

إن التتراكوزاكتريد حقناً هو مسحوق يُذوب في الماء مباشرة قبل حقنه وريدياً أو عضلياً أو تحت الجلد.

حقنة تتراكوزاكتريد الزنك Tetracosactride Zinc

Freidy J F 1988 Reactions to contrast media and steroid pretreatment. *British Medical Journal* 296: 805

Hench P S et al 1949 The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: Compound B) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 24: 181, 277 (acute rheumatism). The classic studies of the first clinical use of an adrenocortical steroid in inflammatory disease. See also page 298 for an account by E C Kendall of the biochemical and pharmaceutical background to the clinical studies. Kendall writes of his collaboration with Hench, "he can now say "17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone" and in turn I can say "the arthritis of lupus erythematosus". In sophisticated circles, however, I prefer to say, "the arthritis of L.E."".

Hilditch K 2000 My Addison's disease. *British Medical Journal* 321: 645 (A patient's account of the disease.)

Lamberts S W J, Bruining H A, de Jong F H 1997 Corticosteroid therapy in severe illness. *New England Journal of Medicine* 337: 1285-1292

Lipworth B J 2000 Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity. *Lancet* 356: 87-88

Lavin M J et al 1986 Use of steroid eye drops in general practice. *British Medical Journal* 292: 1448

Marx J 1995 How the glucocorticoids suppress immunity. *Science* 270: 232-233

Mitchell A, O'Keane V 1998 Steroids and depression. *British Medical Journal* 316: 244-245

Newton R W et al 1978 Adrenocortical suppression in workers manufacturing synthetic glucocorticoids. *British Medical Journal* 1: 73

Injection (السيناكتين مدخري Synacthen Depot) حيث يُمْتَر الهرمون إلى فُسْغَات الزَّلْكَ ومه يطلق ببطء. يستعمل هذا الشكل البطيء التحرر في اختبار التراكوزاكريد الطويل.

الملخص

- ينتج الكورتيزول والألدوستيرون من قشر الكُظُر ولهما أدوار فيزيولوجية وفارماكولوجية رئيسية.
- تكون التراكيث الفيزيولوجية للكورتيزول أساسية في دعم الدوران وإنتاج الجلوكوز. تكون التراكيث الفيزيولوجية للألدوستيرون أساسية في الوقاية من فقدان الصوديوم المفرط.
- من أجل الاستعمالات الفارماكولوجية المجموعية، يستعمل البريدنيزولون أو الستيرويدات القشرية الكُظرية الأخرى لأنها أكثر القشرانيات السكرية انتقائية، فهي تمتلك مثلاً فعالية قليلة مُثبتة للصوديوم.
- قد يتطلب الإعطاء الموضعي (الجلد، الرئة)، ستيرويدات مغلورة أكثر فاعلية.
- تثبط القشرانيات السكرية تفعل لتتساح العديد من الميثوكيدات الالتهابية، فتعطى أدواراً متعددة الاستعمال في معالجة العديد من الأنماط الالتهابية.
- يعدُّ الفلودروكورتيزون ذو قيمة علاجية في العديد من الحالات المتقدمة للصوديوم، وفي معظم حالات اعتلال الأعصاب المناعي الذاتي.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

Boscato M et al 2001 Cushing's syndrome. *Lancet* 357: 783-791

English J et al 1983 Diurnal variation in prednisolone kinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 33: 381

السُّكَّرِي، الأنسولين، العوامل المضادة للسكري الفموية، السمّنة

Diabetes mellitus, insulin, oral antidiabetes agents, obesity

المُلخَص

يصيب الداء السُّكَّرِي حوالي 1 - 2% من السكان للمحليين. يتطلب التدبير العلاجي الفاعل تعاوناً وثيقاً بين المريض والطبيب.

- للسُّكَّرِي والأنسولين
- الأنسولين في الاستعمال الحالي (يتضمن اختيار للمستحضرات، للتأثيرات الضائرة، نقص سكر الدم، المقاومة للأنسولين).
- الأدوية الفموية المضادة للسكري
- معالجة السُّكَّرِي
- لحماض الكيتونسي السُّكَّرِي
- الجراحة عند المرضى السُّكَّرِيِّين
- السمّنة وفرط الوزن

كتاب Joslin الكبير: أنك قد تعيش لمدة أربع سنوات بالمُخَمَصَة starving إذا كنت محظوظاً. [ذهب إلى إيطاليا وبينما كانت صحته تتدهور، استقبل رسالة من صديقه الاختصاصي بالكيمياء الحيوية تقول] كان هناك ما يدعى "الأنسولين" ظهر باسم جيد في كندا، ما رأيك بالذهاب إلى هناك والحصول عليه. قلت له: لا شكراً لك؛ لقد جربت العديد من الدجالين من أجل السُّكَّرِي؛ سوف أنتظر وأرى. ثم أصبت بالتهاب الأعصاب المحيطية... وهكذا عندما أبرق لي صديقي يقول "لقد حصلت على الأنسولين - إنه يعمل - عُدّ بسرعة"، استجبت لذلك، عدت إلى مستشفى الكلية الملكية في لندن، وذهبت إلى المخبر عندما فُتِحَ... كان كل ذلك تجريباً لأجل [ليس لنا] معرفة أي شيء حوله... وهكذا قررنا أخذ 20 وحدة من الشكل المدور اللطيف. تناولت فطوراً جيداً البيض، ولحم الخنزير، والخبز المحمص. كنت لم أذق الخبز المحمص منذ شهور وشهور... كان بولي حالياً من السكر تماماً في الساعة الثالثة بعد الظهر. لم يحدث هذا منذ بضعة شهور. لذلك هتفنا (Cheer) لكل من Banting¹ و Best.

لكن أصبت في الساعة الرابعة بعد الظهر بشعور رعاشي فظيع وألم الجوع. كانت تلك معاناتي الأولى بنقص سكر الدم. لقد تذكرنا أن بانتينغ وبيست قد وصفا تأثير جرعة الأنسولين المفرطة عند الكلاب. تناولت بعض السكر

السُّكَّرِي والأنسولين

Diabetes mellitus and Insulin

لمحة تاريخية HISTORY

أعطى الأنسولين (كخلاصة لخلايا الجزيرة البنكرياسية) لأول مرة لمريض مُعَوَّز الأنسولين عمره 14 عاماً في 11 كانون الثاني/يناير عام 1922 في تورنتو، بكندا. تبين أن مريضاً بالغاً يعاني من السُّكَّرِي قد تطور لديه المرض في عام 1920 وعاش، حتى عام 1968، بسبب الأنسولين، قال هذا المريض: إن العديد من الأطباء، بعد أن أصيبوا بالمرض، قد أصبحوا اختصاصيين بهذا المرض... ولكن ذلك لم يحدث معي. كنت أدرس الجراحة عندما أصابني السُّكَّرِي. ذكر

¹ G Banting and C H Best of Toronto, Canada (see also Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1922 7:251)

والبسكويت ثم أصبحت بعدها مباشرة بحالة جيدة².

يصنف السكرى كما يلي:

النمط الأول: (سُمي سابقاً، السكرى المعتمد على الأنسولين، IDDM) الذي يحدث نمطياً عند الفتيان الصغار الذين لا يفرزون الأنسولين.

النمط الثاني: (سُمي سابقاً، السكرى غير المعتمد على الأنسولين، NIDDM)، الذي يحدث نمطياً عند الممننين، السمان غالباً الذين يستبقون القدرة على إفراز الأنسولين ولكنهم يقاومون فعله. تستعمل هذه المصطلحات والمختصرات في هذا الفصل.

مصادر الأنسولين Sources of Insulin

يُخلَق الأنسولين ويُحرَّن (مرتبطاً مع الزنك) ضمن حبيبات في خلايا بيتا للجزر النكرياسية. يفرز يومياً مقدار 30 - 40 وحدة، الذي يشكل 25% من محتوى الأنسولين الإجمالي في البنكرياس بعد تركيز الغلوكوكوز الدموي العالي العامل الرئيسي المعرض على إفراز الأنسولين.

الأنسولين هو عديد ببتيد ذو سلسلتين (سلسلة A، تحوي 21 حمضاً أمينياً والسلسلة B، تحوي 30 حمضاً أمينياً) ترتبط بجسور ثنائية السلفيد disulphide. تُعد البنية الأساسية التي تمتلك فعالية استقلابية شائعة في كل أنواع الثدييات ولكن ثمة اختلافات صغيرة بين الأنواع، أدت إلى تطوير الأضداد عند كل المرضى المعالجين بالأنسولين الحيواني، إضافة إلى الشوائب التي لم يمكن تجنبها في المستحضرات. تتضمن مستحضرات الأنسولين ما يلي.

- **الأنسولين البقري Bovine** يختلف عن الأنسولين البشري بثلاثة حموض أمينية وهو أكثر مُستضدياً antigenic للإنسان من (تكويناً للأضداد) عند الإنسان.
- **الأنسولين الخنزيري Porcine** يختلف عن الأنسولين البشري بحمض أميني واحد فقط.

- **الأنسولين البشري Human** صنع في عام (1980) إما بالتعديل الإزمي للأنسولين الخنزيري، أو باستعمال الدنا المأشوب لتخليق طليعة الأنسولين التي تشكل

الجزئية الطليعية للأنسولين. قد تم ذلك بإدخال اصطناعي للدنا DNA إلى الإيشرية القولونية أو الخميرة yeast.

تمتلك الأشكال الثلاثة من الأنسولين متواليات الحمض الأميني نفسه، لكنها مصممة على نحو منفصل إلى أنسولين emp (الخنزيري المعدل إنزيمياً)، prb (طليعة الأنسولين المأشوب من الجرثيم) و pyr (طليعة الأنسولين المأشوب من الخميرة). على الرغم من أن أحد حوافز إدخال الأنسولين البشري كان لاحتجاب إنتاج أضداد الأنسولين، كانت المستأرجات allergens تجاه الأنسولين الأقدم كبيرة وناجمة عن الشوائب في المستحضرات، واحتنبت على نحو جيد بالتساوي باستعمال الأنسولين البقري والخنزيري ذو المكون الوحيد والتنقية العالية. سُحبت المستحضرات الأخرى. لا يوجد اختلافات منهجية في الفعالية بين الأنسولين الحيواني والبشري، لكن يجب مراجعة أي تبديل في المستحضر الموصوف للمريض بعناية (راجع أدناه).

مُسْتَقْبَلَات الأنسولين Insulin Receptors

يرتبط الأنسولين مع الوحدة ألفا Subunit α على مستقبله. أما الوحدة β فهي الثيروزين كيناز التي تتفعل بارتباط الأنسولين وتجري فسفرها الذاتية autophosphorylated. تفسر الثيروزين كيناز أيضاً ركائز أخرى فتبتدئ بذلك شلال الإشارة signaling cascade وينتهيها استجابة بيولوجية. تتحلى مُسْتَقْبَلَات الأنسولين على سطح الخلايا المستهدفة (غالباً الكبد، العضلات، الدهن). يختلف عدد المُسْتَقْبَلَات على نحو عكوس مع تركيز الأنسولين الذي تتعرض له، فمثلاً يحدث انحطاط في عدد مُسْتَقْبَلَات الأنسولين (down-regulation) عند تعرضها لتركيز عالٍ من الأنسولين وتنقص الاستجابة للأنسولين (مقاومة الأنسولين Insulin resistance)؛ يزداد عدد مُسْتَقْبَلَات الأنسولين (التنظيم الأعلى up-regulation) عند تعرضها لتركيز منخفض من الأنسولين وتزداد الاستجابة للأنسولين. يمتلك مرضى السكرى من النمط الثاني مقاومة للأنسولين.

يسبق فرط الأنسولينية بدء السكرى ويعتقد بأن المقاومة قد تكون ثانوية للتنظيم النازل down regulation لمُسْتَقْبَلَات

² موجز من لورانس ر. د. عام 1961، مشفى الكلية الملكية Gazette 40 220 نُسخ من تسجيل حديث بعد عيادة المساء dinner talk إلى طلاب جمعية تاريخية.

- يمكن استخدام نقص سكر الدم المحدث بالأنسولين كاختبار لوظيفة الغدة المحامية الأمامية (يطلق هرمون النمو والموجهة القشرية).

الحركية الدوائية Pharmacokinetics

- يفرز الأنسولين من البنكرياس بصورة طبيعية، يدخل الوريد البابي ويمر مباشرة إلى الكبد، حيث يؤخذ نصفه. يدخل الباقي ويتوزع في الدوران المحموي لذا يكون تركيزه (عند الأشخاص في الصيام) حوالي 15% فقط من مجموع الداخل للكبد.
- عندما يحقن الأنسولين تحت الجلد ويدخل إلى الدوران المحموي فإن كلاً من الكبد والأعضاء المحيطة تستقبل التركيز نفسه.

قد يكون لهذا الاختلاف أهمية سريرية وهذا يفسر لماذا تحرر بعض مصحات الأنسولين المستمرة الأنسولين (راجع أدناه) داخل الصفاق بدلاً من تحت الجلد. عادة ما يستعمل الأنسولين حقناً (تحت الجلد، داخل العضل، أو داخل الوريد) لأنه يهضم إذا أُبلِغَ. يمتص إلى الدم³ ويتعطل في الكبد والكلية؛ يظهر حوالي 10% منه في البول. يبلغ عمره النصفى 3 دقائق.

لقد طُوِّرت طرق بديلة إضافة إلى الإبر والحاقن، يستفيد بعضها من حرائك الأنسولين ومنها: أقلام الأنسولين insulin pens (المجهزة بطليعة تحميل أو خرطوشة قابلة للاستعاضة)، والتسريب الخارجي والمضخات القابلة للفرس implantable pumps. تعدّ الطريقة الأخيرة ملائمة للتحكم الدقيق المستمر بوظيفة الارتجاع البيولوجي المحموي biofeedback system، لكن هناك صعوبات من أجل الإعاضة الروتينية لعوز الأنسولين. لذا تستعمل مستحضرات الإطلاق المستمر (المُدخَّر Depot) للتزويد بأسلوب مناسب قريب للوظيفة الطبيعية

الأنسولين إضافة للحوادث داخل الخلايا ما بعد المستقبلية. تعدّ السمنة obesity عاملاً رئيسياً في تطوير المقاومة للأنسولين. قد تشفى recover الاستجابة نحو الأنسولين عند المرضى كسيجة للنظام الغذائي dieting، إذ يقص إفراز الأنسولين وتزداد المستقبلات الخلوية وتصحح حساسية الأنسولين.

أفعال الأنسولين Action of Insulin

تتضمن تأثيرات تنبيه مستقبلات الأنسولين تفعيل الغلوكوكيناز والغلوكوز فسفاتاز. يزيد الأنسولين من نقل الغلوكوكوز إضافة لاستخدامه، لا سيما من قبل العضلات والنسيج الشحمي. تتضمن تأثيراته ما يلي:

- إنقاص غلوكوكوز الدم نتيجة ازدياد قبط الغلوكوكوز في الأنسجة المحيطة (التي تحولها إلى عليكوجين أو دهن)، وإنقاص الإنتاج الكبدي من الغلوكوكوز (ينقص تعطل الغليكوجين ويقص استحداث السكر). عندما ينخفض تركيز الغلوكوكوز الدموي لأقل من العتبة الكلوية (10 ميلي مول/ لتر أو 180 ميلي غرام/100 ميلي لتر) تنقطع البيلة السكرية، كذلك يحدث إدرار بولي تناضحي للماء والكهارل. لذا يحدث البوال والتجماف والعطش المفرط. عندما يهبط غلوكوكوز الدم، تنبئ الشهية.

- تأثيرات استقلابية أخرى. يتعزز عبور الحموض الأمينية والبوتاسيوم إلى داخل الخلية إضافة إلى تمكين الغلوكوكوز من المرور عبر الأغشية الخلوية. يُنظم الأنسولين استخدام الكاربوهيدرات وإنتاج الطاقة. يُعزز تخليق البروتين. ويثبط تعطيل الدهون (تحلل الشحم Lipolysis). يصحح السكرى المعوز الأنسولين (النمط الأول) جفيعاً dehydrated نتيجة إدرار البول التناضحي، ومُصاباً بفرط كيتون الجسم بسبب تعطل الدهون بسرعة أكبر من إمكانية استقلاب مستقبلات الحمض الكيتوسي.

الاستعمالات Uses

- يُعد السكرى الاستطاب الرئيسي.
- يعزز الأنسولين مرور البوتاسيوم على نحو متواقت مع الغلوكوكوز إلى داخل الخلايا، ويستخدم هذا التأثير لتصحيح فرط بوتاسيوم الدم (راجع الفصل 26).

³ يبلغ الأنسولين ذروة التركيز البلازمي (تحت الجلد) في خلال 60 - 90 دقيقة. بعد الامتصاص بطيئاً إذا كان هناك مرض وعائي محيطي أو تدخين، بعد امتصاص سريعاً إذا أخذ المريض حماماً ساخناً أو استعمل الصود فوق البنسلي للسرير. الشهي (الذي قد يمرض بوبه نقص سكر الدم) أو بالتناوب. تنجم هذه التأثيرات عن تيدات في جريان الدم المحيطي.

والموافق على نحو ملائم مع الحياة اليومية. قُدِّمَ أيضاً أسلوب مطور (مرتفع الثمن حالياً) من مضخات التسريب الصغيرة Miniaturized التي يمكن استعمالها من قبل المرضى المعول عليهم.

الاختلافات بين الأنسولين البشري والحيواني

DIFFERENCES BETWEEN HUMAN AND ANIMAL INSULIN

يتمتع الأنسولين البشري بسرعة أكبر قليلاً من النسيج تحت الجلد مقارنة مع الأنسولين الحيواني، ويمتلك مدة فعل أقصر قليلاً، وكذلك فإن الأنسولين البشري أقل استمناً immunogenic من الأنسولين البقري، لكن ليس أقل من الأنسولين الخنزيري.

عندما يُدَلُّ المريض من الأنسولين الحيواني، إلى الأنسولين البشري وكان يتناول أقل من 100 وحدة من الأنسولين الحيواني فمن المحتمل أن يتطلب كمية أقل بحوالي 10% من الأنسولين البشري، وإذا كان يتناول أكثر من 100 وحدة أنسولين حيواني، فهو يتطلب كمية أقل بحوالي 25% من الأنسولين البشري.

كان هناك اهتمام حول المرضى الذين يتناولون الأنسولين البشري الذين قد يعانون من نوب نقص سكر الدم الأكثر وخامة والأكثر تواتراً، لاسيما عندما ينتقلون من الأنسولين الحيواني إلى الأنسولين البشري. قد تنجم الوقوعات عن التدبير العلاجي للمشكلات بدلاً من الاختلافات الفارماكولوجية.

ثمة سنة على وجود وعي قليل تجاه نقص سكر الدم بالأنسولين البشري، فمثلاً قد تختلف الاستجابات الفيزيولوجية المنظمة - المعاكسة بين الأنسولين الحيواني والبشري. يعاني المرضى المعالجون بالأنسولين البشري من أعراض ودية adrenergic أقل (ترقق، رعاش، خفقان)، حيث تُعَدُّ هذه الأعراض تحذيراً مفيداً، بينما لا يوجد تبدل في الأعراض العصبية (اعتلال الأعصاب بنقص السكر) (الدوخة، الصداع، عدم القدرة على التركيز). قد ينجم ذلك عن نقص الوعي تجاه الاستجابة التناقضية لتحسن ضبط السكر. لذا

ييدي المرضى ذوي المستوى الطبيعي من الهيموغلوبين المرتبط بالغليكوزيل (HbA1c) عدم تناقص في قبط الغلوكوز من قبل الدماغ خلال نوب نقص سكر الدم الذي يثير استجابة صماوية عصبية وعرضية عند المصابين بارتفاع مستويات الهيموغلوبين المرتبط بالغليكوزيل HbA1c (راجع Boyle et alK1995 في دليل القراءة الإضافية)

مستحضرات الأنسولين (الشكل 1.35)

PREPARATION OF INSULIN

هناك ثلاثة عوامل رئيسية:

- القوة (التركيز)
- المصدر (البشري، البقري، الخنزيري)
- التركيبة formulation

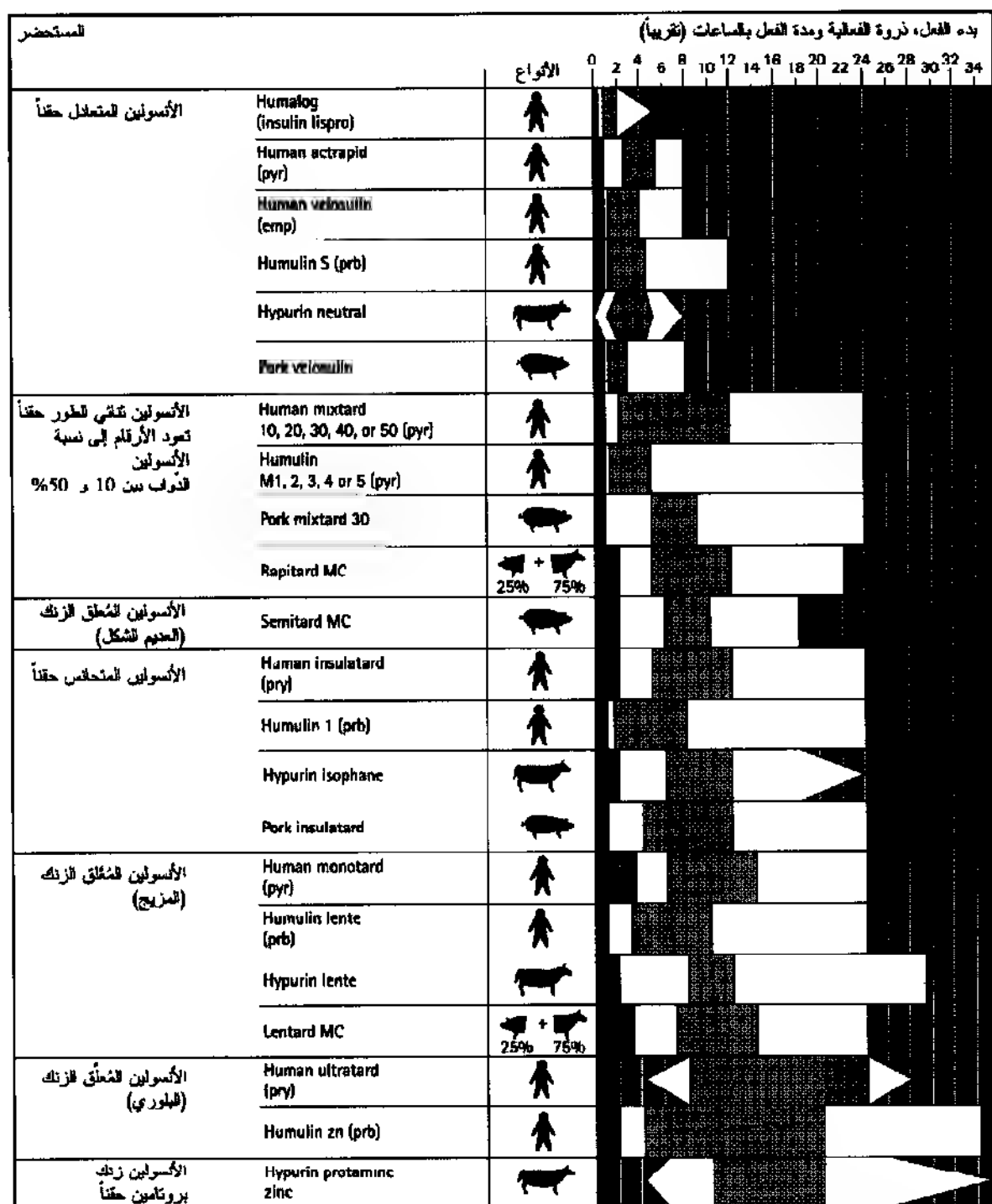
محلول الأنسولين القصير الفعّل للاستعمال تحت الجلد، داخل العضل، أو داخل الوريد.

- مستحضرات الأنسولين المتوسطة الفعّل والمديدة الفعّل (إطلاق مستدام) حيث عُدِّل الأنسولين فيزيائياً بتوليفه مع البروتينات أو الزنك ليمطي مُعَلِّقاً عدم الشكل أو بلورياً؛ تعطى هذه المحاليل تحت الجلد وتنفك ببطء لتطلق الأنسولين النّوّاب (لا يصح بالإعطاء العضلي، فقد يكون المساق الزمني لإطلاقه مختلف).

تقاس الجرعة الآن باستخدام وحدات دولية مُعَايَرَة من خلال للمقاييس الكيميائية.

يكون التدبير العلاجي للسكري باختبار أحد أنماط مستحضرات الأنسولين الأربعة (الحيواني، أو البشري)، التالية:

1. الأنسولين ذو مدة الفعّل القصيرة short duration (وذو بدء سريع): الأنسولين النّوّاب (الأنسولين المُعَادِل). أضيف حديثاً لهذا الصنف، الأنسولين ليسبرو Insulin Lispro (Humalog)، هو أنسولين بشري معدل بمعاكسة اثنتين من الحموض الأمينية فينتج عن ذلك أنسولين ذو بدء فعل سريع جداً very rapid of action (خلال 15 دقيقة من الحقن)، ويتشابه معه كذلك الأنسولين أسبارت Insulin Aspart.



prb- المنتج من الأنسولين المنحل من الجراثيم باستخدام تكنولوجيا DNA الماشوب
pyr- المنتج من طليعة مختلفة من الخبرة باستخدام تكنولوجيا DNA الماشوب
emp- المنتج من التحليل الإنزيمي للأنسولين الخنزيري

الشكل 1.35: مخطط الأنسولين. أعيد إنتاجه بسماع من الدليل الشهري للاختصاصات الطبية. يخضع هذا المخطط للتبدل عندما تطور الشركات منتجاتها.

2. الأنسولين ذو مدة الفعل المتوسطة *Interimmediate duration* (بطيء بدء التأثير). أنسولين محتانس، مُعلَق الأنسولين مع البروتامين، أو الأنسولين المُعلَق الزنك، المزيج العدم الشكل أو البوري.

3. الأنسولين ذو مدة الفعل الأطول *Longerduration*: الأنسولين المُعلَق الزنك، أو البوري، أو البروتامين زنك أنسولين (الأنسولين المُعلَق مع كل من الزنك والبروتامين). 4. الأنسولين المزيج *mixture* من الدواب مع المحتانس *isophane*، يدعى رسمياً بالأنسولين الثنائي الطور *biphasic insulin*. يتوفر الآن أيضاً أنسولين مضاهي مزيج قصيرة الفعل. تتوفر مركبات الأنسولين المزيجية الأخرى، لكنها قليلة الاستعمال.

تسمية الأنسولين *Insulin Nomenclature*

ثمة التباس محتمل. فقد نشأت المشكلات لأن الأنسولين كحزينة طبيعية (تختلف قليلاً بين الأنواع)، قد تمت صاغته بعدة طرق - استطاعت هذه الطرق جزئياً تحقيق المتطلبات المختلفة للمريض، وعكست جزئياً العمليات الصناعية المختلفة المستعملة من قبل الشركات الصيدلانية. والحمد لله، فثمة مراعاة للعلاقة بين المستحضرات لكن من المفيد القيام بشرح بعض الالتباسات المتبقية.

• الأنسولين الدواب *soluble insulin* هو الأنسولين المتعادل *neutral* نفسه؛ يفضل كتيب الوصفات الوطنية البريطاني *BNF* المصطلح الأول، لكن مصطلح المتعادل مُصادق عليه دولياً من قبل *INN*، يرجع إليه عند وجود مستحضرات حصرية ومتعادلة الباهاء من الأنسولين الدواب. يتوافر الأنسولين البشري، الخنزيري، والبقرى.

• الأنسولين المحتانس *Isophane Insulin* يعد الاسم الوحيد المصادق عليه كمُعلَق للأنسولين مع البروتامين. يتاح منه أنسولين بشري، خنزيري وبقرى والأخير؛ نادر الاستعمال.

• الأنسولين ثنائي الطور *Biphasic Insulin*، هو مزيج مسجل الملكية من الأنسولين الدواب المتعادل والمحتانس، يحتوي الأنسولين الدواب المتعادل بتركيز 10% و50% من تركيز

الأنسولين الإجمالي. يتوفر منه أنسولين بشري، خنزيري وبقرى لكن أغلب المستحضرات في هذه المجموعة من الأنسولين البشري. تُنزع هذه المستحضرات حاجة المرضى لمزج الأنسولين الدواب والمحتانس، دون فقدان مرونة الإعطاء للمقدار الصحيح من الأنسولين الدواب (المتعادل) ليغطي الوجبة التابعة للجرعة.

• مزيج مُستعلق أنسولين الزنك *mixed insulin zinc suspension*، هو مزيج مُربك، واسم مسجل الملكية موافق عليه كمزيج من مستعلق الزنك البلوري والعلم الشكل، وهو ليس الأنسولين ثنائي الطور نفسه. تمتلك التركيبات المسجلة الملكية في هذه المجموعة أزمنة مختلفة من مسافات الفعل *courses of action* (راجع الجدول 1 35) تعتمد على النسب (غير الرسمية) من المستعلق العلم الشكل والبلوري، لا يتوقع من المرضى أو الأطباء تبديل التركيبة الموصوفة.

يمكن الشيء الهام للطبيب بالحصول على المعرفة الجيدة بمجال من المستحضرات بحيث يخدم معظم المرضى. (راجع نظام الأنسولين وطرق الحقن).

ملاحظات حول وصف الأنسولين

NOTES FOR PRESCRIBING INSULIN

لا توجد حاجة لتبديل عند المصاب بالسكري المستقر من الأنسولين الحيواني إلى الأنسولين البشري. إذ عادة ما ينجم المتطلب غير المفسر لأكثر من 100 وحدة يومياً عن عدم المطاوعة وبدرجة أقل عن الأضداد ولذا سُحِبَت مستحضرات الأنسولين القديمة.

الأرجية *Allergy* لا تزال الأرجية تحدث تجاه الإضافات (بروتامين)، تجاه المواد الحافظة مثل الفينول *phenol* والكريزول *cresol* أو تجاه الأنسولين نفسه. قد تأخذ شكل تفاعلات موضعية (التهاب أو ضمور دهني) أو مقاومة على الأنسولين.

الأضداد *Antibodies* تجاه الأنسولين، شريطة أن تكون متوسطة بالكمية، قد تكون من الميزات. تعمل هذه الأضداد كحامل أو مخزن، تربط الأنسولين بعد حقه وتطلقه ببطء عند انخفاض مستوى الأنسولين الحر في البلازما. تسهل هذه

الطريقة فعل الأنسولين وتطيله. بينما تسبب تراكيز الأضداد العالية حدة مقاومة للأنسولين.

التوافق Compatibility. قد يُمزج الأنسولين الذائب في المحقنة مع مستعلق أنسولين الرنك (العديم الشكل، البلوري) ومع المتحانس والأنسولين الممزوج (الثنائي الطور)، الذي يستعمل مباشرة: لكن ثمة أنواع من الأنسولين يكون فيها البروتامين كحامس ويرتبط البروتامين الاحتياطي مع بعض الأنسولين المتعادل القصير الفعل، مخففاً بذلك من تأثيراته.

الأنسولين داخل الوريد Intravenous insulin. يجب أن يستعمل الأنسولين الذائب (المتعادل، الصافي) حقناً فقط. إن القوة المعيارية لمستحضرات الأنسولين هي 100 وحدة بكل ميلي لتر واحد في عدد كبير من البلدان الكبيرة النامية. يمكن قياس الجرعات المسخفة جداً بمضوية بوساطة محاقن خاصة حديثة. لا تزال هناك محاقن من 40 وحدة و80 وحدة أنسولين متاحة في العديد من البلدان، ويجب على مقدمي الرعاية الصحية أن يدركوا ذلك.

الأنسولين في الاستعمال الحالي

Insulin in current use

اختيار المستحضر CHOICE OF PREPARATION

يجب أن تكون مستحضرات الأنسولين دقيقة ولا بد أن تكون قوتها موحدة ومتجانسة في جميع أنحاء العالم من أجل صحة الملايين من مرضى السكري وسلامتهم. سمح التقدم التكنولوجي الآن بتوحيد التقييس البيولوجي للأنسولين الحيواني حتى يستبدل به طرق كيميائية فيزيولوجية (الاستشراب السائل الرفيع الانحياز: HPLC).

الأنسولين الذائب حقناً Soluble insulin injection. يعد الأنسولين الذائب (النظامي، المتعادل) أنسوليناً مائياً. بسيط الاستعمال، يعطى تحت الجلد 2 - 3 مرات يومياً، قبل 30 دقيقة من الوجبات. إذا استعمل بأسلوب مفهوم فإن اختطار تفاعل نقص سكر الدم يكون قليلاً. عندما ينبغي تأخير الوجبة الطعامية، فيجب حينها تأجيل حقن الأنسولين.

يمكن إحكام الجرعة بسهولة طبقاً لقياس علوكوز الدم الدائري⁴. ولذلك غالباً ما يستعمل لموازنة احتياج مرضى السكري من الأنسولين وكذلك يستعمل دائماً في معالجة الحماض الكيتوني السكري. أن أكبر مساوئ الأنسولين الذائب عند الاستعمال المديد هي الحاجة للحقن المتكررة، وحدوث ارتفاع علوكوز الدم قبل الإفطار.

يكون الأنسولين الذائب متعادلاً ومُصححاً إلى الباهاء 7.0. لم تعد مستحضرات الأنسولين الذائب الحمضي متوفرة.

الأنسولين الذائب (المتعادل) داخل الوريد يستعمل في الحماض الكيتوني السكري. قد يعطى بأسلوب متقطع (داخل الوريد أو عضلياً) ولكن يفضل التسريب المستمر. إذا سُرّب الأنسولين في محلول ملحي فيزيولوجي (40 وحدة/لتر) فقد يفقد 60 - 80% من خلال ارتباطه مع سائل الحاوية والأنبوب fluid container and tubing. لا بد من أخذ الجرعة بالحسبان. قد يضاف مستحضر جيناتي (polygeline-haema-cel) ليرتبط مع الأنسولين ويتنافس مع الجهاز apparatus ويحمل الأنسولين إلى الجسم.

يوصى باستعمال مضخة تسريب بطيئة للمحلول المركز concentrated solution (أنسولين 1.0 وحدة/ميلي لتر). ربما يكون فقدان الأنسولين قليلاً ويكون التحكم بالجرعة مضبوطاً أكثر عندما تستعمل محاليل مخففة أكثر. (من أجل الجرعات الوريدية راجع الحماض الكيتوني السكري، لاحقاً) يعد الأنسولين ملائماً للإعطاء بالتسريب المستمر داخل الوريد بعمره النصفى القصير (5 دقائق) يعني ذلك أن تركيزه البلازمي يصل بسرعة للحالة الثابتة بعد بدء التسريب أو بتعديل سرعة التسريب ($5 \times t_{1/2}$ ، راجع الفصل 7). يجب أن

⁴ إن التأثير الضائر للرصد الدائري السهل هو أن قلة من المرضى الوسواسيين، الذين أصبحوا بالرغبة بالمحافظة على تراكيز الغلوكوز الدموية ضمن المجال الطبيعي اللوقية من مضاعفات السكري، قد أصبحوا موسوسين obsessed بهذا الرصد، ويعانون من قلق كبير عندما يكشفون أن ذلك، في الحقيقة، موجات طبيعية. ثم يدلون جرعات الأنسولين اليومية وهكذا يتعرض نقص سكر الدم المكرو، فمثلاً حدثت 33 نوبة نقص سكر الدم عند مريض واحد خلال 44 يوماً، كان العديد منها مصحوباً بنقص الوعي. (Beer S F et al 1989 British Medical Journal 298: 362).

لا تعطى مستحضرات الأنسولين المديد (الإطلاق المستمر) داخل الوريد.

مستعلق أنسولين الزنك والأنسولين المتجانس Insulin

Zinc suspension and isophane insulin (راجع الشكل

1.35) هي مستحضرات ذات إطلاق مستمر إذ تكون سرعة إطلاقها مضبوطة بتعديل حجم الجسيم particle size. يمكن مرج الأنسولين المتعادل الباهاء والأنسولين الذائب معاً دون أن يبدل ذلك من المساق الزمني لتأثيرها وتكون هذه المستحضرات ملائمة جداً.

مدة الفعل Duration of action يعيش المرضى بدورة 24

ساعة، وببساطة فإن الأنسولين الذي مدة فعله تزيد عن 24 ساعة قد يسبب المشكلات، خصوصاً نقص سكر الدم الصباحي المبكر.

الجرعة والاستعمال DOSE AND USAGE

يساوي النتاج اليومي الإجمالي من الأنسولين الداخلي المنشأ من الخلايا الجزيرية البنكرياسية 30 - 40 وحدة (حددت بالاحتياج التام عند المرضى المستأصل البنكرياس لديهم)، وغالباً ما سيحتاج السكريون المعتمدون على الأنسولين حوالي 50-30 وحدة/يوم (0.5-0.8 وحدة/كيلو غرام) من الأنسولين (ثلاثان عند الصباح وثلث عند المساء).

المعالجة الأولية لمرضى النمط الأول IDDM من السكري، الذين لا يحضرون للعيادة بالحماض الكيتوني، عادة ما تكون هذه المعالجة خارج المستشفى مع إعطاء حقنتين من الأنسولين المتوسط الفعل أو الأنسولين المزيج. تتضمن البدائل الأخرى، الأنسولين الذائب قبل كل وجبة، ويتبعه الأنسولين المتوسط الفعل فيما بعد عند النوم. يُسرد فيما يلي بعض الإرشادات حول متطلبات الجرعة اليومية الأولية:

• 0.3 وحدة/كيلو غرام (16 - 20 وحدة يومياً)

• تزداد حتى 0.5 وحدة/كيلو غرام

تصحح الجرعة بحسب رصد غلوكوز الدم المتعاد (أو

⁵ إن مجال غلوكوز الدم (على الرين) المبني Fasting السري هو 5.8

3.9 ملي مول/لتر (70 - 105 ملي غرام/100 ملي لتر).

البول، إذا كان مقياس الغلوكوز غير متاح). يجب أن تكون زيادة الجرعة الإجمالية 4 وحدات بفترات 3 - 4 أيام.

إذا تقرر إعطاء الجرعة كحقنة واحدة باليوم للمريض، فقد يعطى عندئذ الأنسولين المتجانس المتوسط الفعل بمقدار 14 - 10 وحدة. قد تزداد الجرعة (4 وحدات) بأيام متتالية. قد يُضاف الأنسولين الذائب (المتعادل)، أو يستعمل الأنسولين (ثنائي الطور)، وفقاً لاستجابة المريض.

يعطى المرضى عادة عندما يستقرون الأنسولين ثنائي الطور أو مزيج من الذائب، الأنسولين البشري القصير الفعل، والمستعلق المديد الفعل مع البروتامين أو الزنك.

تؤدي الجرعة المفرطة من الأنسولين إلى فرط الأكل overeating والسمنة obesity؛ تؤدي أيضاً إلى نقص سكر الدم (الليلى خاصة)، الذي قد يتبع بفرط سكر الدم الصباحي الارتدادي الذي يعالج بأسلوب خاطئ بزيادة الأنسولين، مما يوطد دائرة مَعِيبة (أثر سوموحي Somogi effect).

يزيد النشاط الغيزيائي من استخدام الكربوهيدرات والحساسية تجاه الأنسولين، لذا فتمتة ترجيح لنقص سكر الدم عند المريض المستقر الذي يبدل فجأة من حياة غير فعالة إلى حياة شديدة النشاط. عندما يحدث ذلك يجب زيادة الكربوهيدرات في النظام الغذائي و/أو انقاص جرعة الأنسولين حتى الثلث ثم يعاد ضبطها بحسب الاحتياج. يكون هذا واسماً Marked بدرجة أقل عند المرضى الذي يتناولون الأدوية الفموية.

راجع أيضاً المعالجة الانتقائية والحماض الكيتوني.

التأثيرات الضائرة للأنسولين

ADVERSE EFFECTS OF INSULIN

تعتمد التأثيرات الضائرة للأنسولين على محور رئيسي على الجرعة المفرطة⁶، يعتمد الدماغ على الغلوكوز كمصدر للطاقة، لذلك فإن تركيز غلوكوز الدم الكافي يكون أساسياً للترود بالأوكسيجين الكافي، وقد يؤدي نقص سكر الدم

⁶ سُحلت الجرعة المفرطة الانتحارية (عند السكريين). استعمل الاستئصال الجراحي للحلا والبيع تحت اجلا على نحو فعال في مقر حقن جرعة كبيرة من الأنسولين المديد المعقول.

الأنتسولين الذوّاب) قد يكون مستأرجاً.

معالجة نوب نقص السكر الدم

TREATMENT OF A HYPOGLYCEMIC ATTACK

كثيراً ما تعتمد الوقاية على ثقافة المريض، لكنها مظهر غير قابل للاحتساب عند الضغط الشديد للسكري. ينبغي للمريض أن لا تفوقم الوجبات ويجب أن يكونوا على علم بالأعراض المبكرة للنوبة، وأن يحملوا الغلوكوز دائماً معهم⁷. تتم المعالجة بإعطاء السكر، إما عن طريق الفم إذا كان المريض ما يزال قادراً على البلع أو الغلوكوز (دكستروز) داخل الوريد - 50 - 20 ميلي لتر من محلول 50% مثلاً 10 - 25 غرام؛ يُعد هذا التركيز مهيحاً إذا حدث تسرباً extravasation لاسيما أن أوردّة السكريّين تُعد ثمينة precious، لذا يُضغَط الوريد بعد إتمام الحقن مباشرة؛ إن إعطاء 50 - 125 ميلي لتر من غلوكوز 20% هو أقل تشكيلاً للخثار، إذا كان متوافراً. لكن الاستجابة تكون أقل شدة. يجب إعطاء الوجبة للمريض لاجتناب النكس. إذا لم يستجب المريض خلال 30 دقيقة، فقد يكون بسبب الوذمة الدماغية، التي تشفى ببطء وقد تتطلب المعالجة بالديكساميثازون داخل الوريد. إذا كان المريض مصاباً بنقص سكر الدم الوعيم أو إذا أعطى مقادير كبيرة من الأنتسولين أو مركبات السلفونيل يوريا، فيعطى حينها الغلوكوز 20% تسريباً داخل الوريد. تسبب أحياناً النوب الوخيمة جداً أذية دائمة في الجهاز العصبي المركزي. (راجع أيضاً العلوكاشون، لاحقاً).

يجب أن يُراجع التدبير العلاجي للمريض بعناية مع المساهمة الحقيقية الملائمة بعد الشفاء حول النوبة الوخيمة وتوضيح السبب. يعالج نقص سكر الدم الناجم عن أسباب أخرى، مثل الكحول، بأسلوب مشابه.

مقاومة الأنتسولين والهورمونات التي تزيد غلوكوز الدم

INSULIN RESISTANCE AND HORMONES THAT INCREASE BLOOD GLUCOSE

قد تنجم مقاومة الأنتسولين من الخطاط عدد من

⁷ قد يكون من المفيد في المراحل المبكرة من المعالجة بالأنتسولين تدريب المرضى على المعاناة من نقص سكر الدم لمرة واحدة وذلك بتأخير وجبة طعام.

hypoglycaemia إلى الغيبوبة، الاحتجاجات وحتى الموت (عدد 4% من مرضى السكريّ دون عمر 50 عاماً).

يسهل تفريق نقص سكر الدم الناجم عن قُرْطُ كيتون الحُسيم ketosis السكريّ الوحيم عادة عن الأسباب الأخرى للغيبوبة، التي تكون مرجحة عند المريض السكريّ كما هي عند أي شخص آخر. لا يصبح الدفاع عن الإعطاء الأعمى للغلوكوز داخل الوريد للسكريين المصابين بغيبوبة على أساس أن ذلك قد ينعشهم إذا كانوا مصابين بنقص سكر الدم ولن يؤذيهم إذا كانوا مصابين بفرط سكر الدم. ثمة قلة من السكريّين المعتمدين على الأنتسولين المصابين بغيبوبة يكون لديهم فرط بوتاسيوم الدم وقد تسبب إضافة الغلوكوز لديهم تفاقم خطر ارتفاع بوتاسيوم المصل وترجيح حدوثه (آلية غير محددة)، على نحو مُتباين فقد يسبب الغلوكوز عند المرضى غير السكريّين هبوطاً في بوتاسيوم المصل.

قد يتظاهر نقص سكر الدم باضطرابات النوم (كواييس) والصداع الصباحي. راجع تفاصيل العلاج.

يعدّ الخلل الشحيميّ lipodystrophy من التأثيرات الضائرة الأخرى للأنتسولين (الضمور atrophy أو التضخامة hyper-trophy) في مقرّات الحقن (وهي نادرة بالأنتسولين الخنثري المنقى والأنتسولين البشري) بعد الاستعمال المتكرر. يكون الخلل الشحيمي بشع المنظر، لكنه غير صار، يجب عدم استخدام مقر الحقن نفسه بعد ذلك، فقد يكون الامتنصاص غريب الأطوار، قد يمرض المريض على الاستمرار إذا تطوّر لديه تخدير موضعي، كما يحدث أحياناً. قد يكون الضمور الشحيمي أريجاً وقد تنجم التضخامة الشحمية عن فعل استقلابي موضعي للأنتسولين. تتظاهر الأرجية الموضعية أيضاً بحكة وكتل حمراء مؤلمة.

تُعدّ التفاعلات الأرجية المعممة نادرة، لكن قد تحدث بأي نوع من الأنتسولين (بما فيها البشري) ولاي مُقوّم constituent من التركيبة. قد تصحح المشاكلات الأرجية إذا بدّل الاسم التجاري للأنتسولين، لاسيما إلى مستحضرات عالية النفاوة (أو إلى أحد الأنواع المختلفة بطرز صناعتهما). لكن الزنك الذي يوجد في كل أنواع الأنتسولين (على الرغم أنه قليل في

المُسْتَقْبَلَات و/أو انحطاط ألفتها (راجع أعلاه) أو عن عيوب باليات ما بعد المُسْتَقْبَلَات.

أو مريض السُّكْرِي الذي يتطلب أكثر من 200 وحدة يومياً هو ماهر ويعدُّ مقاوماً للأنسولين (يحتاج الموصى أحياناً أكثر من 5000 وحدة يومياً). لقد أصبحت مقاومة الأنسولين أقل حدوثاً بالإتاحة الواسعة للأنسولين المنقى، دي المُكَوَّن الوحيد والأنسولين البشري. إذا كان هذا المتطلب مكسباً وحقيقياً فقد يكون ناجماً عن ارتباط الأنسولين مع الأضداد في معقد عاطل بيولوجياً (على الرغم من إمكانية تفككه كما هو الحال مع ارتباط الأدوية مع البروتين). تحدث مقاومة الأنسولين في عدد صغير من المتلازمات الوراثية كالتوليف مع حالة جلدية مثل الشواك الأسود acanthosis nigricans.

لما كان الأنسولين الحيواني مازال مستعملاً فإن التبديل إلى الأنسولين الخنثيري العالي التنقية أو الأنسولين البشري قد يكون ناجحاً لانقاص المقاومة. قد تسترد الاستجابة للأنسولين أحياناً بكتب الماعة بإعطاء الستيرويد القشري الكظري مثلاً (بريدنيزولون 20 - 40 ملغ/يوم) لعدة أسابيع (أو عدة أشهر)، لكتب إنتاج الأضداد. إذا نجح ذلك، يجب انقاص جرعة الأنسولين بحسب تناقص الأضداد الذي لا يمكن التكهّن به. يحتاج المرضى إلى الرصد الحريص لاجتناب نقص السكر الوخيم. يُنقص الحمض الكيتوني تأثير الأنسولين أحياناً.

الغلوكاغون Glucagon (العمر النصف 4 دقائق) هو هرمون عديد الببتيد (29 حمضاً أمينياً) يطلق من خلايا ألفا الجزيرية من البنكرياس كاستجابة لنقص سكر الدم وهو معظّم فيزيولوجي لتأثير الأنسولين، يسبب إطلاق الغليكوجين الكبدي على شكل غلوكوز. استخدم الغلوكاغون لمعالجة نقص سكر الدم المحدث بالأنسولين، لكن خلال 45 دقيقة من بدء الغيبوبة إذ سوف يصبح الغليكوجين الكبدي مستنفداً على أي حال ولذا يصبح الغلوكاغون عدم الفائدة. إن الميزة الرئيسية للغلوكاغون هي إعطائه تحت الجلد أو داخل العضل (1.0 ميلي غرام)، يمكن استعمال الغلوكاغون في نوب نقص سكر الدم الوخيم من قبل شخص ما مثل فردٍ من عائلة

المريض، لا يستطيع إعطاء الغلوكوز حقناً داخل الوريد. إذا لم يشف المريض المصاب بالتيبوبة بدرجة كافية خلال 20 دقيقة بحيث يسمح بالمعالجة القموية، فلا بدّ من إعطاء الغلوكوز داخل الوريد. لا يكون الغلوكاغون فعالاً في قصور الكبد الشديد.

يمتلك الغلوكاغون تأثيراً إيجابياً في التقلص العضلي القلبي من خلال تنبيه مُحَلِّف الأدينيليل Adenyl cyclase؛ ويبدو أن له قيمة مُحَصِّرة للمستقبل الأدرينية بيتا عند إعطائه جرعة مفرطة حادة (راجع الفهرس).

الأدرينالين Adrenaline (أبينيفرين Epinephrine) يرفع الأدرينالين سكر الدم من خلال تحريك الغليكوجين من الكبد والعضلات؛ لا يُناهض الأدرينالين أفعال الأنسولين المحيطية. قد تحدث بيلة سكرية وأعراض سكرية عند المصابين بورم القواتم pheochromocytoma.

الستيرويدات الكظرية Adrenal steroids، سواء الداخلية المنشأ أو الخارجية المنشأ تُناهض أفعال الأنسولين، على الرغم من أن هذا التأثير قليل في المجموعة القشرية الممدنية على نحو أولي، تزيد المُرْسِنَات القشرية السُّكْرِيَّة من استحداث السكر وتنقص من قبط uptake الغلوكوز واستخدامه في الأنسجة. يطور المصابون بمتلازمة كوشينغ السُّكْرِيَّ بسرعة كبيرة وقد يقاومون الأنسولين. يتحسن مرضى داء أديسون، قصور الدرقية أو قصور الحامية بطريقة شاذة تجاه فعل الأنسولين.

موانع الحمل القموية Oral contraceptives تسبب احتلال تحمل الكربوهيدرات.

هرمون النمو Growth hormone يُناهض أفعال الأنسولين في الأنسجة. قد يطور مرضى ضخامة النهايات سُّكْرِيَّ مقاوم للأنسولين.

الهرمون الدرقي Thyroid hormone يزيد من الحاجة إلى الأنسولين.

الأدوية القموية المُضَادَّة للسُّكْرِي

Oral antidiabetes drugs

ثمة نوعان من الأدوية القموية المُضَادَّة للسُّكْرِي: مشتقات

السلفوناميد (مركبات السلفونيل يوريا *sulphonylureas*) ومشتقات الغوانيديس (بيغوانيد *Biguanides*). تستخدم هذه الأدوية من قبل 30% من مرضى السكري. هي أدوية غير أساسية للحياة على خلاف الأنسولين.

استعمل الغوانيديس عام 1926 عند السكريين، بعد ملاحظة تأثيره الخافض لسكر الدم في عام 1918، لكن ترك فيما بعد لبضع سنوات لاحقة خوفاً من السمية الكبدية. لوحظ في عام 1930، بأن السلفوناميدات تستطيع أن تسبب نقص سكر الدم. ثم تبين وجود نقص سكر الدم الوخيم عند المصابين بالحمى التيفية خلال تجربة علاجية بالسلفوناميد عام 1942. لوحظت مشاهدة شبيهة في عام 1950 خلال تجربة العلاج الكيميائي للعداوى البولية. وجرت متابعة ذلك ونتج عنها أدوية فعالة. أدخلت مركبات السلفونيل يوريا الأولى في الممارسة السريرية في عام 1954.

طَرَز الفعل MODE OF ACTION

مركبات السلفونيل يوريا *Sulphonylureas* تحصر قنوات البوتاسيوم الحساسة على ثلاثي فسفات الأدينوزين ATP في الغشاء البلازمي لحلية بيتا الجزيرية. يؤدي ذلك لإطلاق مخزون الأنسولين استجابة للغلوكون. لا تريد من تشكيل الأنسولين. تعزز مركبات السلفونيل يوريا من فعل الأنسولين في الكبد والعضلات والنسيج الشحمي من خلال زيادة عدد مستقبلات الأنسولين وبوساطة تعزيز التفاعلات الإنزيمية للمركب بعد المستقبل *post-receptor complex* enzyme. يؤدي توسط الأنسولين بصفة رئيسية إلى نقص إنتاج الغلوكون الكبدية وزيادة قبط الغلوكون من قبل العضلات. تُعد مركبات السلفونيل يوريا غير فعالة عند المصابين بعوز الأنسولين الإجمالي ومن أجل المعالجة الساحية يتطلب ذلك وجود حوالي 30% من وظيفة خلايا بيتا الجزيرية بحالة طبيعية. تتضمن التأثيرات الضائرة الرئيسية نقص سكر الدم وكسب الوزن.

يحدث القشل الثانوي (بعد أشهر أو سنوات) نتيجة انخفاط وظيفة حلية بيتا ومقاومة الأنسولين.

مركبات البيغوانيد *Biguanides*. استخدمت هذه العوامل منذ عام 1957. يعدّ الميتفورمين *metformin* البيغوانيد الوحيد المستخدم حالياً، والعامل الرئيسي في التدبير العلاجي للنمط الثاني من السكري. أما طَرَز فعله الخلوي فهو غير معروف ولكن التأثير الأهم هو إنقاص إنتاج الغلوكون الكبدية. تتضمن التأثيرات الأخرى تعزيز الحساسية للأنسولين فتريد من قبط الغلوكون في الأنسجة المحيطية؛ إن مركبات البيغوانيد غير فعالة في حال غياب الأنسولين. يعد نقص سكر الدم والحمض اللاكتيكي *lactic acidosis* من المضاعفات النادرة. أما القشل الثانوي فليس مشكلة. قد يستعمل الميتفورمين بتوليفة مع الأنسولين أو العوامل الأخرى الخافضة لسكر الدم القموية.

الثيازوليدين ديون *Thiazolidinediones* بقص البيوغليتازون *Pioglitazone* والروزغليتازون من مقاومة الأنسولين المحيطية، فيوديان إلى نقص تركيز الغلوكون الدموي. تنبه هذه الأدوية مستقبل الهرمون النووي *nuclear hormone receptor*، وهي مستقبل مُنشطة تكاثرية بروتوكسية *(PPARγ)*، تسبب تمايز الخلايا الشحمية *adipocytes* differentiation of. يجب أن يبدأ بها فقط من قبل الطبيب الخبير في معالجة النمط الثاني للسكري ويجب استعمالها دائماً بتوليفة مع الميتفورمين أو مع مركبات السلفونيل يوريا (إذا كان الميتفورمين غير ملائم). قد تسبب هذه الأدوية كسب الوزن 3 - 4 كيلو غرام في السنة الأولى من الاستعمال، مع الوذمة المحيطية عند 3 - 6% من المرضى. تتضمن التأثيرات الضائرة الأخرى لهذا الصنف شذوذ وظيفة الكبد، لذا يجب مراقبة الاحبارات ذات العلاقة خلال السنة الأولى.

الأدوية الفردية INDIVIDUAL DRUGS

تختص جميع العوامل القموية جيداً من السبيل الهضمي.

أثبتت أهمية مستقبلات التكاثرية البروتوكسية *PPARγ* في الحساسية للأنسولين باكتشافها في كامريدج عد عائلتين حضرتا إلى المستشفى تقاومة وخيمة للأنسولين حيث تسببت الطفرات النادرة في جين *PPARγ* (Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. 1989 Dominant negative mutations in human PPAR associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. Nature 402: 880 - 882).

مرغوبة أكثر من باقي مركبات السلفونيل يوريا الأخرى (راجع أدناه) ولم يعد مُحَبَذًا. يفضل استعمال الغليكلازيد، أو الغليبيزيد glipizide، أو التولبوتاميد عند المصابين باحتلال وظيفة الكلى حيث لا تنفرغ هذه الأدوية عن طريق الكلى. يجذب عموماً البدء بجرعة منخفضة لتصغير اختطار نقص سكر الدم.

تقوي السلفوناميدات كما هو متوقع مركبات السلفونيل يوريا بفعل مباشر وتزيحها من البروتينات البلازمية.

الغليكلازيد Gliclazide يستعمل على نحو شائع كحلي ثان من مركبات السلفونيل يوريا. إذا وُصف أكثر من 80 ميلي غراماً، فيجب أن يؤخذ الدواء مرتين باليوم قبل الوجبات.

الغليمبيريد Glimepiride صُمم لستعمل مرة واحدة يومياً وهو مُحَرَض أقل لنقص سكر الدم من الغليبيكلاميد.

الريباجلينيدي Repaglinide يمتلك فعلاً قصيراً كمحفز لسكر الدم القموي، وهو شبيه بمركبات السلفونيل يوريا، يتواسط فعله إحصار قنوات البوتاسيوم المعتمدة على ATP. يؤثر على شواكل الأنسولين insulin profiles بعد الطعام، ويجب أن ينقص نظرياً من اختطار سكر الدم.

البيغوانيدات Biguanides (راجع أيضاً الجدول 1.35)

الميتفورمين Metformin (عمره النصفى 5 ساعات) يؤخذ مع الوجبات أو بعدها. يستعمل بصفة رئيسية عند المريض السمين obese المصاب بالنمط الثاني من السكري إما وحده أو بتوليفة مع أحد مركبات السلفونيل يوريا. يمتلك تأثيراً خفيفاً مثبطاً للشهية، إذ يساعد على إنقاص الوزن عند السمان. ينهي فعل الميتفورمين بإفراغه من طريق الكلى ويجب أن لا يؤخذ بوجود علة في الكلى.

يسبب تفاعلات معوية ضائرة شائعة، تتضمن الغثيان، الإسهال، والذوق المعدني في الفم. عادة ما تكون هذه الأعراض عابرة وتختفي بعد إنقاص الجرعة. قد يسبب الاستعمال المطول الثقيل عوز الفيتامين B₁₂ الناجم عن سوء الامتصاص. قد يحدث باستعمال البيغوانيد بيبة كيتونية بوجود

يمكن أخذ هذه الأدوية قبل الوجبة بحوالي 30 دقيقة. إن هذه المجموعات الثلاثة من الأدوية فعالة فقط بوجود الأنسولين. إذا فشل مريض بالاستجابة لأحد الأدوية، فإن استجابته للمعالجة بدواء مفرد آخر غير محتملة. قد تكون التوليفة بين الأدوية من الأصناف المختلفة فعالة حينها.

الجدول 1.35: الأدوية القموية المضادة للسكري الرئيسية.			
اسم الدواء	الجرعة الإجمالية اليومية (ميلي غرام)	جدول الجرعات/ يوم	مدة الفعل (ساعات)
مركبات السلفونيل يوريا			
عليبيكلاميد	20 - 25	2 - 1	24 - 12
عليكلازيد	320 - 40	2 - 1	24 - 12
عليبيريد	40 - 2.5	2 - 1	24 - 12
عليمبيريد	6 - 1	1	24 - 16
البهواليد			
الينفورمين	500 3000	3 - 2	12 - 8
ثيازوليدين ديون			
روزغليتازون	8 - 2	2 - 1	24 - 12
بيوغليتازون	30 - 15	1	24 - 16
ميفليبيدي			
ريباغليبيدي	16 - 0.5	3	4 - 3
ناتيجليبيدي	180 - 60	3	3 - 2
منشط ألفا غلوكوكوريدار			
أكاربوز	300 - 50	3	4 - 3

تتضمن مركبات السلفونيل يوريا الأسرى التولبوتاميد والميكليدون والعيرونويد والتولازاميد.

مركبات السلفونيل يوريا sulphonylureas (راجع

الجدول 1.35)

يتوافر العديد من مركبات السلفونيل يوريا. يُحدد اختيارها بمدة الفعل بالإضافة لعمر المريض ووظيفة الكلى، والتأثيرات غير المرغوبة. تترايط مركبات السلفونيل يوريا المديدة المفعول باختطار كبير من نقص سكر الدم، لذا يجب أن تجتنب عند المسنين ويستعمل بدائل أقصر فعلاً، مثل الغليكلازيد gliclazide أو التولبوتاميد tolbutamide. يمتلك الكلوروبراميد chlorpropamide فعلاً مديداً وتأثيرات غير

الخلل الدموي الصغير وخلل المناسِب الكبدية hepatic indices.

العوامل الفموية الأخرى OTHER ORAL AGENTS

الأكاربوز Acarbose هو مثبط لألفا غلوكوزيداز الذي يقص هضم معقد الكربوهيدرات ويبطئ امتصاصها من الأمعاء. قد يسبب بجرعاته العالية سوء امتصاص حقيقي. يقص الأكاربوز سكر الدم بعد الوجبات، وقد يحسن الضبط الإجمالي لسكر الدم. تتراوح الجرعة المعتادة ما بين 50 300 ميلي غرام يومياً. تضم التأثيرات الضائرة الرئيسية تطيل البطن والإسهال، الذي يؤدي إلى معدل توقف عالٍ عن استعمال الدواء. قد يُشرك الدواء مع مركبات السلفونيل يوريا.

الألياف الغذائية والسكريّ Dietary fiber and diabetes. إن إضافة الألياف المشكلة للهلام gelforming (الذوّابة) التي لا تمتص (صمغ العوار guar gum، العالكونز العديد السكاريد الغرواني المائي، والمانوز من بذور القزلة العنقودية Clusters bean) إلى النظام الغذائي عد السكريّين تنقص من امتصاص الكربوهيدرات وتسطح منحني غلوكوز الدم بعد الطعام. قد تبين أنما تنقص الاحتياج للأنسولين والعوامل الفموية، لكن تناول كميات كافية منها (مع كثير من الماء) مزعج (تطيل بطن) ولذا تكون مطاوعة المريض عسيرة.

معالجة السكريّ

Treatment of diabetes mellitus

يواجه الطبيب والمرضى تعاونا دائما خلال العمر. المطاوعة ليست عملية أحادية الجانب، ويحتاج المرضى كل أنواع الاهتمام والدعم الذي يستطيعون الحصول عليه. يجب أن يتعلموا ما يتعلق بمرضهم وتديروه العلاجي، الذي يتضمن مراقبة سكر الدم المنزلي، والحاجة لنظام غذائي ملائم، وللمتمرن واجتناب التدخين.

يحتاج مرضى النمط الأول معالجة فورية بالأنسولين. يجب أن تكون المعالجة الأولية بالنمط الثاني بالنظام الغذائي فقط،

سكر الدم الطبيعي. لا يُعد هذا وخيماً عموماً ويستجيب على إنقاص الجرعة. يحدث حُماضٌ لاکتيكيّ lactic acidosis خطير ولكنه نادر في 0.03 حالة عند كل 1000 مريض سنوياً. عندما تحدث هذه الحالة فعادة ما توجد سلبية لحالة طيبة مستتبة خطيرة، مثل اختلال الكلية، الفشل الكبدي أو الصدمة القلبية المنشأ أو الإلتهابية. يعالج الحُماض اللاكتيكيّ بجرعات كبيرة داخل الوريد من بيكربونات الصوديوم المساوي التوتر Isotonic.

ثيازوليدينيون Thiazolidinedione

البيوغليتازون Pioglitazone، يستطب مرة واحدة يومياً عند المرضى غير المنضبطين بالميتفورمين فقط. يمع استعماله في حال الفشل القلبي أو الكبدي. يعد كسب الوزن والوذمة من تأثيراته الضائرة الرئيسية.

الروزيجليتازون Rosiglitazone مركب مشابه ويعطى مرة أو مرتين يومياً.

الاحتياطات في العوامل الفموية

PRECAUTIONS WITH ORAL AGENTS

نقص سكر الدم Hypoglycaemia هو التأثير الضائر الشائع بمركبات السلفونيل يوريا، لكنه يعد أقل شيوعاً من المعالجة بالأنسولين. قد يكون وخيماً ويستمر لعدة أيام، وقد يكون مميتاً عند حوالي 10% من الحالات، لأسبباً عند المسنين وعند المصابين بفشل قلبي، قد توضع تشخيصات بديلة حاطلة مثل السكتة.

الداء الكلوي والكبدية Renal and hepatic disease

يجب عدم استعمال البيغوانيدات عند المصابين بأي من الحالتين بسبب الاختطار الكبير لحدوث الحُماض اللاكتيكيّ. يُعزى استعمال مركبات السلفونيل يوريا في هذه الأدوية ويجب استعمال الدواء ذي العمر النصفي القصير (لا يستعمل غليبينكلاميد مثلاً) بجرعة منخفضة.

العمر Age يضاف إلى خطر العوامل الفموية.

التأثيرات الضائرة الأخرى Other adverse effects تُعد نادرة وتضمن الأطفال الحلدية، والانسزاج المعدي المعوي،

خلال اليوم مع نمط المعالجة الدوائية، وكذلك مع نمط الأنسولين عند المرضى من النمط الأول.

عادة ما يكون مرضى السكري من النمط الأول ناقصي الوزن، بينما يكون العكس صحيحاً في النمط الثاني. لكن يجب أن يضبط مدخول الكربوهيدرات في كلا النمطين وأن يقيد إجمالي مدخول الطاقة فقط عند المرضى السمان في النمط الثاني. ثمة عوامل عامة أخرى تؤثر على النظام الغذائي في كلا النمطين الأول والثاني وتضم ما يلي:

- يتطلب الوقوع العالي لمرض القلب الاقvari عند السكريين، تقييم مدخول الدهون المشبع
- الحاجة لإنقاص المدخول البروتيني عند المصابين باعتلال الكلية الوطيد.

الوزن **Weight**. يصاب السكريون المفرطو الوزن **overweight** (70% من النمط الثاني) بوزن الأنسولين السبي ولكن نادراً ما يتطور لديهم فرط كيتون الجسم. يعد النظام الغذائي الناقص الكالوري (مُخفّض الوزن) حيوياً عند هؤلاء المرضى، إذ إن فقدان الوزن على نحو كبير يحسن ضبط السكري، وقد يوقف البيلة السكريّة عندما ينقص الوزن عند هؤلاء المرضى. قد يساعد النظام الغذائي الفعال في الوقاية من اعتلال الأوعية الكبيرة وتحسين ضبط شحوم الدم وضغط الدم، وينفع التمرين كذلك. تساعد المعالجة بالبيغوانيد في انقاص الوزن خصوصاً. يترافق فقدان الوزن مع ازدياد عدد مُستقبَلات الأنسولين أي تزداد الاستجابة للأنسولين، سيناقش استعمال العوامل المُفهِمة (مُفَقِدُ الشَّهْيَةِ anorectic agents) فيما بعد في هذا الفصل.

غالباً ما يكون الفتيان **Young** المصابين بالنمط الأول للسكري ناقصي الوزن ويحتاجون للأنسولين لاستعادة الوزن الطبيعي. لا يتطلب تقييد الكالوري عند هؤلاء المرضى مبدئياً. يحتوي الدم عند هؤلاء الفتيان السكريين كمية مهمة من الأنسولين ويمكن أن يصابوا بفرط كيتون الجسم بسهولة.

انتقاء معالجة السكري

SELECTION THERAPY FOR DIABETES

يعالج المرضى كما يلي :-

لمدة 2 - 3 أشهر ولكن يحتاج معظم المرضى لإضافة أدوية فموية مضادة للسكري.

أما الغاية من المعالجة فهي:

- تخفيف فرط سكر الدم للمصحوب بالأعراض وتحسين جودة الحياة واجتناب نقص سكر الدم.
- اجتناب فرط كيتون الجسم والعداوى (الأخماج - الإلتهابات).
- المحافظة على:

- غلوكوز الدم على الريق أقل أو ما يعادل 6 ميلي مول/لتر.
- تركيز غلوكوز الدم بعد ساعة واحدة من الأكل أقل من 9 ميلي مول/لتر.

- الهيموغلوبين الغليكوزيلات **HbA1c** القريب من الطبيعي ما أمكن.

- إضافة إلى ضبط سكر الدم الأمثل يجب تصحيح عوامل الاختطار القلبية الوعائية التالية:

- ضبط ضغط الدم لأقل من 80/130 ميلي متر زئبقي.
- الكوليسترول أقل من 5.2 ميلي مول/لتر.
- ثلاثي الغليسريد أقل من 2 ميلي مول/لتر.
- يجتنب هذا التدبير مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة أو يؤخرها ويُنقص معدل الوفيات.

يجب تقييم كل مريض بأسلوب فردي؛ يمكن أن نعطيها معططاً تمهيدياً للمبادئ العامة المكتشفة فقط.

النظام الغذائي Diet. يجب أن يسمح للمرضى باتباع نظامهم الغذائي الخاص المفضل بحيث يكون عملياً. يجب أن يتلقوا نصيحة غذائية حول النظام الغذائي عالي الكربوهيدرات (حوالي 65% من إجمالي الكالوري) مع دهن منخفض (أقل من 30% من الكالوري) مع التأكيد على إنقاص الدهون المشبع وتفضيل الدهون الأحادي أو المتعدد غير المشبع. يجب تقييد الكالوري وتشجيع المرضى لاكتساب وزن الجسم المثالي. يجب أن يحتوي النظام الغذائي حوالي 40 غراماً من الألياف في اليوم، مع كثير من الحضر والفاكهة الطازجة.

يجب أن تتلاءم الطريقة التي توزع فيها الكربوهيدرات

• النظام الغذائي فقط

• النظام الغذائي مع العوامل القموية

• النظام الغذائي مع عامل قموي (ميتفورمين) مع الأنسولين

• في الحماض الكيتوني: الأنسولين الملحي الذائب.

المرضى دون عمر 30 عاماً: يحتاج معظمهم للأنسولين؛ يستثنى من ذلك الاضطراب الأحادي الجين single-gene النادر من السُكْرِيّ البَادِي عِنْدَ الصُّبْح (MODY) الناجم عادة عن طفرات في جين الغلو كوكيناز.

المرضى فوق عمر 30 عاماً: يحتاج ثلثهم تقريباً للأنسولين، ثلثهم للعوامل القموية وثلثهم للنظام الغذائي فقط.

النمط الأول من السُكْرِيّ Type 1 diabetes: يفضل الأنسولين البشري للمرضى الحداثين (راجع ما سيأتي للتدبير).

النمط الثاني من السُكْرِيّ Type 2 diabetes: تعدّ التجربة الحذرة الطريقة الوحيدة المؤكدة لتقرير من يستطيع المداومة على المعالجة القموية بدلاً من الأنسولين. قد يدرّ 30% من المرضى بدرجة كافية بدون معالجة قموية. عندما يفشل النظام الغذائي منفرداً في ضبط النمط الثاني من السُكْرِيّ فلا بدّ من إضافة عامل قموي؛ يجب أن يقع الاحتمار أولاً على ما يلي:

• الميتفورمين عند المريض السمين: التدبير المعتاد هو الميتفورمين 500 ميلي غرام مرة أو مرتين بعد الوجبات، وتزداد بفترات 2 - 4 أسابيع لتصل أعظماً إلى 3 غرامات يومياً.

• مركبات السلفونيل يوريا عند المريض غير السمين: مثال ذلك التدبير العلاجي بالغليكلازيد 80 ميلي غرام قموياً (أو 40 ميلي غرام عند الصغير أو المسن) قبل الوجبة الرئيسية اليومية. تصصح الجرعة بحسب الاستجابة، تزداد بفواصل 4 - 2 أسبوع 40 - 80 ميلي غرام، لتصل أعظماً إلى 320 ميلي غرام. يمكن إضافة الميتفورمين إذا كانت السيطرة غير كاملة.

المعالجة بالأنسولين في النمط الثاني من السُكْرِيّ

Insulin treatment in type II diabetes. عندما تفشل المعالجة القموية، يجب استعمال المعالجة بالأنسولين منفرداً أو بتوليفه مع الميتفورمين. ثمة ميزة قليلة من إضافة الأنسولين إلى مركبات السلفونيل يوريا. يعدّ الثيازوليدين ديون بديلاً لتوليف الميتفورمين مع الأنسولين، لكن يتطلب حيرة أكبر حول هذه الأدوية قبل أن يكون توليفها مع الميتفورمين محبذاً. لا بدّ من إيقاف الثيازوليدين ديون إذا لم يكن فعالاً قبل التقدم لاستعمال الأنسولين. لا تزال البيئة النهائية ناقصة بأن الأنسولين سوف يقلل من المضاعفات؛ ولكن ثمة تحسن في جودة الحياة عند عدد من المرضى الذين يطلبون إيقاف الأنسولين في يوم ما بعد الشروع به، ويمكن افتراض تحسن ضبط السُكْرِيّ أيضاً ليحسن النتيجة. قد يضبط نقص سكر الدم بالمعالجة الأولية بحقنة مفردة من الأنسولين المتوسط المفعول (راجع الشكل 1.35) عند الليل، أو مرتين يومياً. وقد يضبط نموج مستويات غلوكوز الدم بإعطاء أنسولين مزيج مرتين يومياً أو حقن متعددة.

إعادة التقييم Re-evaluation يمكن إعادة تقييم متطلبات الأدوية بعد تضبيب المريض وثباته لمدة 3 - 6 أشهر، لكن من غير المعتاد أن تقوم بالسحب الكامل للعوامل القموية.

الرصد Monitoring يجب مراقبة المرضى الذين يأخذون العوامل القموية عن كثب تماماً كما في الأنسولين. يعدّ إندار prognosis النمط الثاني من السُكْرِيّ الصعب التضبيب خطيراً.

الوقاية من مضاعفات النمط الثاني من السُكْرِيّ

Preventing of complications in type II diabetes:

تؤكد الدراسة الاستباقية للسكري في المملكة المتحدة (UKPDS)^{9,10} في النمط الثاني للسكري بأن الضبط الجيد

⁹ دراسة مجموعة السكري الاستباقية في المملكة المتحدة (UKPDS) 1988 تأثير ضبط غلوكوز الدم المركز بالميتفورمين على المضاعفات عند ممرطي الورن من المصابين بالنمط II من السكري. (UKPDS 34) Lancet 1998; 352: 854 - 865

¹⁰ دراسة مجموعة السكري الاستباقية في المملكة المتحدة (UKPDS) عام 1998، ضبط ضغط الدم المحكم ومضاعفات الأوعية الكبيرة والدقيقة في

لسكر الدم وانخفاض الضغط الدموي العدوانسي (aggressive) على نحو مستقل يحسن النتيجة. نقصت الوفيات ذات العلاقة بالسُّكْرِي بمعدل 21% من أجل كل 1% من النقص في HbA1c، وكان ثمة نقص بحوالي 37% في إصابة الأوعية الدموية الدقيقة. دحضت هذه الدراسة المخاوف حول السلامة المديدة للسلفونيل يوريا، لكن توحي بأن الميتفورمين قد يكون مفصلاً كخط علاجي فارماكولوجي أول عند المرضى السُّمَان. كانت الأهمية الأعلى هي إيجاد التحكم الفعال بالضغط الدموي - بعض النظر عن غط الدواء الخافض لضغط الدم - الذي كان مؤثراً أكثر من ضبط السُّكْرِي في الوقاية من المضاعفات الوعائية الكبيرة. وجد كذلك بأن انخفاض ضغط الدم عند 758 مريضاً إلى وسطي 82/144 ميلي متر زئقي أدى إلى تناقص 32% من الوفيات deaths ذات العلاقة بالسُّكْرِي، وإلى تناقص 37% من النقاط النهائية end points للأوعية الدموية الدقيقة، مقارنة مع 390 مريضاً عولجوا لضغط دموي 87/154 ميلي متر زئقي.

معالجة النمط الأول Type I treatment يسمح مجال مستحضرات الأنسولين المتاحة بمرونة تعديل التدبير العلاجي بحسب طريقة حياة المريض. إذ لا يوجد تدبير علاجي يلائم جميع المرضى لكن يمكن أن ياسب أحد التدابير التالية معظم المرضى (راجع الشكل 1.35):

- ثلاث جرعات من الأنسولين الذَوَّاب (قبل الوجبات الرئيسية) مع أنسولين متوسط المفعول عند النوم.
- الأنسولين الثنائي الطور أو الأنسولين المتوسط المفعول (راجع الشكل 1.35) مرتين باليوم قبل وجبتي الصباح والمساء.
- جرعة صباحية مفردة من الأنسولين الثنائي الطور أو الأنسولين المتوسط المفعول قبل الفطور قد تكفي لبعض المرضى.

إنَّ لطريقة الحقن عواقب حرائكية دوائية بحسب الأنسولين

الذي يُوتسي داخل النسيج تحت الجلد أو (على نحو غير مقصود) داخل العصل. لقد سمح إدخال مجال من الإبر ذات الطول الملائم وحُقن الأقلام المظلمة من تمكين المرضى من الحقن العمودي في الجلد دون اختطار الحقن العصلي. يكون امتصاص الأنسولين أسرع في الحقن الضحل shallow injection داخل العضل بحوالي 50%. يمكن لبعض العوامل مثل الحرارة والتحرين التسي تبدل من الجريان الدموي للجلد والعضلات أن تبدل من سرعة امتصاص الأنسولين كثيراً.

يجب أن يقيس المرضى طريقتهم ليضمنوا الحقن تحت الجلد. لأن الحقن العصلي غير المقصود لجرعة ليلية من الأنسولين المديد يمكن أن تؤدي لتضييق غير كافٍ لغُكُوز الدم في الصباح الباكر. يجب تغيير مَقَرَّات الحقن للتصغير من المضاعفات الموضعية النادرة (الخلل الشحمي). يكون الامتصاص أسرع في الذراع والبطن مما هو في الفخذ والألية.

مضاعفات السُّكْرِي Complications of diabetes. إنَّ السُّكْرِي المنضبط بأسلوب جيد أقل مسؤولية عن فرط كيتون الجسم والعداوى ومن المؤكد الآن بأن ضبط سكر الدم الجيد يلطف مضاعفات الأوعية الدقيقة، كاعتلال الشبكية، اعتلال الكلية، الاعتلال المصبي والساد cataract. قد يريد الضبط المحكم لسكر الدم من تواتر نوب نقص سكر الدم.

بعض العوامل المؤثرة على ضبط السُّكْرِي

SOME FACTORS AFFECTING CONTROL OF DIABETSE

العِلَلُ الدَّاغِلَة Intercurrent illnesses تسبب تموجات في الاحتياجات الاستقلالية للمرضى. إذا كانت هذه العِلل وخيمة مثل احتشاء عضل القلب، فيجب إبدال العوامل الفموية بالأنسولين بحدٍ. إن الجرعة البدئية الملائمة من الأنسولين الثنائي الطور (Mixtard) هي 10 - 15 وحدة مرتين يومياً، تسبب العداوى ازدياد الحاجة للأنسولين (حوالي 20%)، الذي قد يسبب الانخفاض السريع في الشفاء. يفضل عند المرضى الذين يصعب تضبط سكر الدم عندهم استعمال تسريب الأنسولين والميزان الانزلاقي Sliding scale، كما سنصف من أجل فرط كيتون الجسم السُّكْرِي.

الجراحة Surgery: راجع أدناه.

الحيض ومنع الحمل الفموي Menstruation and oral contraception قد يرداد احتياج الأنسولين.

استعمال الستيرويدات القشرية السكرية Use of glucocorticoids يزيد من احتياج الأنسولين.

في الحمل In pregnancy بعد الضبط الوثيق للسكري هو الأهمية الأولى لاجتناب فقدان الجنين بكل أدواره، وفي الأثلوث الأول ليقص من التشوهات الجنينية. تزداد متطلبات الأنسولين على نحو ثابت بعد الشهر الثالث. يجب أن تنصح النساء في سن الإنجاب على نحو مثالي بأن يحملن خلال فترة الثبات، أي خلال سَوَائِيَّة سَكَّرِ الدَّم المنضبط euglycaemic control.

يجب إعطاء تسريب مستمر للأنسولين الدَّوَّاب خلال المخاض لحوالي 1 - 2 وحدة/ساعة تسريباً داخل الوريد (غلو كوز 5% لتر واحد في 8 ساعات). يكون احتياج الأنسولين أقل، من 25% بعد الولادة، يجب أن يعاد عندها مراعاة الزمن والجراحة لحقن الأنسولين بعناية لتجنب حدوث نقص سكر الدم. ينخفض احتياج الأنسولين خلال الأسابيع الستة الأولى من الإرضاع.

لا بد من تقدير غلو كوز الدم خلال الحمل، لا تعدُّ البيلة السكرية دليلاً يعول عليه. تحفض العتبة الكلوية للغوكوز (أيضاً للاكتوز)، لذا قد تحدث بيلة سكرية وبيلة لاكتوزية بوجود سكر دموي طبيعي.

يؤدي فرط سكر الدم الأمومي maternal hyperglycaemia إلى فرط سكر الدم عند الجنين مع فرط تسج خلايا الجزر البنكرياسية، مع ولادة أطفال مصابين بارتفاع الوزن عند الولادة وينقص سكر الدم التالي للولادة.

المخاض المتسرر Premature labour: يسبب استعمال ناهضات المستقبل الأدرينية β_2 والديكساميثازون (للوقاية من متلازمة الضائقة التنفسية عند الولدان الخدج) فرط سكر الدم وازدياد الاحتياج للأنسولين (والبوتاسيوم).

في الممارسة الحالية عند النساء اللواتي يتناولن عوامل

خافضة لسكر الدم الفموية ويخططن للحمل، أو هن في بداية الحمل، يجب أن يبدلن إلى الأنسولين ويقتن عليه طوال الحمل. لا توجد بيعة نهائية بأن الأدوية الفموية تترافق مع تشوهات جنينية.

التأثير مع الأدوية غير السكرية

INTERACTIONS WITH NONDIABETES DRUGS

عندما يكون الشخص السكرية عليلًا، ولكنه يعالج بأدوية أخرى فيجب الحذر خوفاً من اضطراب ضبط سكر الدم.

نسب أدوية حصر المستقبل الأدرينية β اختلالاً في إطلاق الغلو كوز بتواسط العصب الودي (مستقبل β_2) من الكبد استجابة لنقص سكر الدم، وتنقص أيضاً أعراض نقص سكر الدم بتواسط أدريناليني المفعول (ما عدا التعرق). يكون نقص سكر الدم الأنسولنسي أطول تأثيراً وأقل ملاحظة. يجب أن يعطى المصاب بالسكرية الذي يحتاج مُحصراً للمستقبل بيتا الأدرينية دواءً انتقائياً للمستقبل β_1 مثل البيزوبرولول Bisoprolol.

قد تُورث الثيازيدات Thiazide المدرة للبول الداء السكرية، إذا استعملت بجرعة أعلى من التي تستخدم الآن عموماً ومن الحكمة استعمال جرعات منخفضة لمعالجة فرط ضغط الدم.

قد تعزز مُحرضات الإنزيم الكبدية استقلال مركبات السلفونيل يوريا في الكبد (تولبوتاميد). يزيد السيميتيدين Cimetidine وهو مثبط إنزيمي لاستقلاب الدواء، من التركيز البلازمي للميتفورمين ويريد من تأثيره.

تُعزز مثبطات أكسيداز أحادي الأمين العوامل الفموية وربما الأنسولين كذلك. قد تنقص أيضاً من الشهية وتشوش التحكم.

قد يحدث التأثير مع الكحول (نقص سكر الدم مع أي دواء مضاد للسكري).

تزيد الساليسيلات والفيبرات الحساسية للأنسولين. يُشدد فعل مركبات السلفونيل يوريا بالجرعة الثقيلة من السلفوناميد وقد تزيد بعض السلفوناميدات تراكيز التولبوتاميد الحر، قد ينجم ذلك عن التنافس على الارتباط بمقَرَّات

البروتين اللازمي. تكفي هذه الأمثلة لتعرض حقيقة إمكانية التأثير الهام سريرياً من الناحية العملية.

للسكريّ المحرض بالأدوية

DRUG-INDUCED DIABETES

الديازوكسيد *Diazoxide* يتشابه كيميائياً مع مُدرات البول الثيازيدية، لكنه ينبه قناة البوتاسيوم المعتمدة على ATP التي تُحصر بدورها بمركبات السلفونيل يوريا، لذا يعاق استعماله المزمن كعامل خافض لضغط الدم بتطور السكريّ. يقيد استعماله حالياً لاستطباب نادر لمعالجة نقص سكر الدم الناجم عن ورم الخلايا الجزيرية (الورم الجزيريّ *insulinoma*). تعدّ الستيرويدات القشرية الكظرية مولدة للداء السكريّ أيضاً.

الحماض الكيتوني السكريّ

Diabetic ketoacidosis

نوقشت هذه الحالة بالتفصيل في النصوص الطبية وسوف نتناول هنا المظاهر الفارماكولوجية فقط. يجب أن نؤكد بأن المريض يصابون بالجفاف الوخيم دوماً وتعدّ إعاضة السوائل من الأولويات الأولى.

في الحماض الكيتوني الوخيم *In severe ketoacidosis* يحتاج المصاب للأتسولين بإلحاح لإيقاف توليد الكيتون *ketogenesis* تكون الغاية إمداداً مستمراً ما أمكن للأتسولين بمقدار معتدل.

الأتسولين الذائب *Soluble insulin*، يفضل من النوع نفسه الذي يستعمله المريض (ولا يستعمل الشكل ذو الإطلاق المستمر)، ويعطى عندئذ تسرياً مستمراً، داخل الوريد 1 وحدة/ميلي لتر من محلول الأتسولين في كلوريد الصوديوم المساوي للتوتر *Isotonic*. يفضل استعمال المضخة، التي تسمح بضبط مستقل للأتسولين والكهارل وهي أسهل من الإعطاء بالتنسيل drip داخل الوريد. أما إذا لم تكن المضخة متاحة، فيجب إضافة الأتسولين بتركيز 1 وحدة/ميلي لتر إلى 50 - 100 ميلي لتر من كلوريد الصوديوم في السحاحة *burette*. يحدد سرعة التسريب بالميزان الانزلاقي *sliding*

scale كما هو موضح في (الجدول 2.35). تصصح السرعة كل ساعة باستعمال الميزان نفسه. إذا استعمل التسيل وريدياً بدلاً من المضخة فيجب أن يكون التركيز أخفض (40 وحدة/لتر)، لا بد من اتخاذ الاحتياطات الصارمه ضد إلتان الدم عند هؤلاء المرضى. يمكن أن يكون التسريب المستمر داخل العضل (وليس تحت الجلد) بالفعالية نفسها. يعطى للمرضى غير المصابين بالصدمة إذا لم يكن هناك مرض وعائي محيطي ذو درجة هامة.

الجرعات المتقطعة *Intermittent doses* قد تستعمل الجرعات المتقطعة داخل الوريد أو عضلياً عندما تتطلب الظروف ذلك، إذا استعمل الطريق العضلي فالجرعة الأولى هي 10 وحدات ويجب أن تعطى في البداية ثم يعطى 6 - 10 وحدات كل ساعة.

الجدول 2.35: الميزان الانزلاقي sliding scale لجرعات الأتسولين بحسب تراكيز غلوكوز الدم في الحماض الكيتوني (راجع النص).	
غلوكوز الدم (ميلي مول/لتر)	سرعة التسريب (ميلي لتر/ساعة = وحدات/ساعة من أجل محقنة 50 ميلي لتر تحوي 50 وحدة من الأتسولين)
≤ 22.0	10.0 (+ تحقق من المصنعة والوصلات)
19 - 21.9	8.0
16 - 18.9	6.0
12 - 15.9	4.0
8 - 11.9	2.0 (+ يبدل من التسريب الملحي إلى الغلوكوزي إذا كان غلوكوز > 10 ميلي مول/لتر)
4 - 7.9	1.0
> 3.9	0.5 (+ زيادة تسريب الغلوكوز).

التقدمي *Progress*. عندما يستطيع المريض أن يأكل ويشرب يُستأنف الأتسولين تحت الجلد. وتناسب سرعة انخفاض غلوكوز الدم/ساعة مع سرعة تسريب الأتسولين على مجال 1 - 10 وحدات/ساعة. إن معدل الانخفاض المعقول خلال المعالجة هو 4 - 5.5 ميلي مول/لتر (75 - 100 ميلي غرام/100 ميلي لتر) بالساعة.

السوائل والكهارل داخل الوريد *Intravenous fluid*

السوائل

• < 5.0 ميلي مول/لتر لا يضاف.

البicarbonates يجب أن تستعمل البicarbonates (مساوية التوتر) فقط إذا كان باهاء البلازما > 7.0 والدوران المحيطي جيداً؛ الأتسولين يصحح الحمض.

نجاح Success معالجة الحمض الكيتوني ومضاعفاته (نقص بوتاسيوم الدم، رشف محتويات المعدة، العدوى، الصدمة، الانصمام الخثاري، وذمة الدماغ) يعتمد على الإشراف المستمر، الثابت والوثيق.

فرط الكيتون السكرى الخفيف Mild diabetic ketosis إذا كان المريض واعياً تماماً وعمر مصاب بالغشيان أو بالقيء لمدة 12 ساعة على الأقل، فتكون المعالجة داخل الوريد غير ضرورية. يُعد من المعقول إعطاء جرعات صغيرة من الأتسولين تحت الجلد كل 4-6 ساعات والسوائل فمويًا.

غيبوبة فرط الأسمولية السكرية Hyperosmolar dia-betic coma تحدث على نحو رئيسي عند السكرين غير المعتمدين على الأتسولين الذين يفشلون بمعاوضة الإدراج البولي العلوكونزي التناضحي المستمر. تتميز بحفاف وخيم، ارتفاع مفرط جداً في سكر الدم (> 33 ميلي مول/لتر: 600 ملغ/100 ملي لتر) ونقص كيتون الجسم والحمض. تُعالج بمحلول ملحي (0.9%) مساوي التوتر، بنصف المعدل الموصى به من أجل غيبوبة الحمض الكيتوني، وبالبوتاسيوم على نحو أقل مما هو في الحمض الكيتوني الوخيم. تعد متطلبات الأتسولين أقل من الحمض الكيتوني، إذ يسبب الحمض مقاومة أفعال الأتسولين، ويجب عموماً أن يكون نصف ما يظهر في الجدول 35 - 2. يكون المرضى أكثر عرضة للخثار ويستعمل الهيبارين اتفاقياً.

الجراحة عند المرضى السكرين

Surgery in diabetes patients

مبادئ التدبير العلاجي:

- تشكّل الجراحة كرهاً رئيسياً.
- تزداد احتياجات الأتسولين مع الجراحة

and electrolytes¹¹ يفتقر المرضى إلى الماء أكثر من الملح وعلى الرغم أن الإعاضة الأولية تكون بمحلول كلوريد الصوديوم (0.9%) المساوي للتوتر Isotonic، وبعد حدوث فرط صوديوم الدم استطباً لمحلول (0.45%) نصف مساوي للتوتر. قد يعطى الشخص السكرى المصاب بالحمض الكيتوني السوائل النافعة بأكثر من 5 ألتار كالتالي:

- 1 لتر في الساعة الأولى،
- ثم يعطى 2 لتر خلال أربع ساعات،
- ثم يعطى 4 لترات في الـ 24 ساعة التالية، مع مراقبة علامات التحميل المفرط للسوائل fluid overload.

لاحظ بأن إعاضة السوائل تسبب انخفاضاً في غلوكونز الدم بالتخفيف.

الغلوكونز Glucose يجب أن يعطى عندما ينخفض تركيزه الدموي لأقل من العتبة الكلوية، يبدأ ذلك في الممارسة عندما ينخفض غلوكونز الدم إلى 10 ميلي مول/لتر. إذا استعمل الغلوكونز عندما تكون تراكيزه أعلى من العتبة الكلوية فإنه يزيد إضرار البول التناضحي السكرى، ويسبب جفافاً إضافياً وفقداناً للبوتاسيوم والمغنيزيوم (راجع نقص سكر الدم، أعلاه). عندما ينخفض مستوى غلوكونز الدم إلى 10 ميلي مول/لتر، يجب أن تبدل سوائل الإعاضة من الملحية إلى الغلوكونز 5%، بالمعدل نفسه كما هو مفصّل أعلاه.

البوتاسيوم Potassium. يصاب المرضى بعور كبير مستمر في إجمالي الجسم، حتى إذا كان بوتاسيوم البلازما طبيعياً أو عالياً، سوف ينخفض التركيز البلازمي بسرعة بالمحلول الملحي (المخفف dilution) والأتسولين داخل الوريد الذي سيسحب البوتاسيوم إلى داخل الخلايا خلال دقائق. يجب أن يضاف كلوريد البوتاسيوم للألتار الثانية واللاحقة من السوائل بحسب بوتاسيوم البلازما (شريطة أن يتبول المريض).

- > 3.5 ميلي مول/لتر يضاف 40 ميلي مول/لتر من السوائل
- 3.5 - 5.0 ميلي مول/لتر يضاف 20 ميلي مول/لتر من

¹¹ في هذه الحالة فإن محلول العلوكونز لا يقدم إعاضة عن الماء لأن السمة الطبيعية لاستقلاب العلوكونز تكون مشغولة تماماً.

• اجتناب فرط كيتون الجسم

• اجتناب نقص سكر الدم

إن التركيز العالي لغلوكوز الدم على فترات قصيرة قليل الأهمية، باستثناء الداء الحرج critical ill، ينبغي أن يكون برنامج التحكم متفقاً عليه بين تقني التخدير والطبيب عندما يتوجب على المرضى الخضوع للتخدير العام أو لتحويل نظامهم الغذائي. ثمة العديد من الطرق المختلفة التي يمكن أن تعطي نتائج مقبولة.

النمط الأول من السكري

TYPE 1 DIABETES (IDDM)

الجراحة الكبرى الانتخابية Elective major surgery

• الإدخال إلى المستشفى قبل يوم من الجراحة.

• ترتيب العملية في الصباح.

• في المساء قبل الجراحة: يعطي المريض الأنسولين المعتاد.

• يوم العملية: تحذف الجرعة الصباحية تحت الجلد؛ يُبدأ بالتسريب داخل الوريد: الغلوكوز 5 - 10% + كلوريد البوتاسيوم 20 ميلي مول/لتر؛ يُسرب في 100 ميلي لتر/ساعة، قد يضاف 20 وحدة من أنسولين لسائل التسريب أو يُسرب ضمن المضخة بمعدل أساسي من 2 - 3 وحدات/ساعة وتصحح وفق الميزان الانسلاقي.

• تعديل التدبير خلال الجراحة وبعدها بحسب الرصد؛ ينبغي تصحيح جرعات الأنسولين بأسلوب شبيه للميزان في (الجدول 2.35).

• إيقاف تسريب داخل الوريد بعد ساعة واحدة من الحقن الأول للأنسولين تحت الجلد بعد الجراحة.

• قد تكون متطلبات الأنسولين عالية، 10 - 15 وحدة/ساعة، في حالات العدوى الوخيمة، استعمال الكورتيكوستيرويدات والسمّنة، المرضى الكبدية.

الجراحة الصغرى Minor surgery

يجب قبول المريض في المستشفى عند تعرضه لقلع سنّي بسيط على سبيل المثال (قلع متعدد أو وجود عدوى). يجب أن يرتب نظام غذائي مناسب بعد العملية من الكالوري

والكربوهيدرات الملائمة. مخطط للعملية بين الساعة 12 ظهراً و5 مساءً الساعة (17.00) واحذف الجرعة المعتادة من الأنسولين المديد في صباح العملية وأبدلها برقع الأنسولين الدوّاب بجرعته اليومية المعتادة قبل الفطور الخفيف الذي يسبق العملية بحوالي 6 ساعات. رتب وجبة مسائية خفيفة بعد العملية والأنسولين الدوّاب 10 - 20 وحدة تحت الجلد بحسب غلوكوز الدم. ارجع للروتين الطبيعي في اليوم التالي.

الجراحة الإسعافية Emergency surgery

عندما تصاحب الجراحة الإسعافية بمضاعفة فرط كيتون الجسم السكري، يجب محاولة السيطرة على فرط كيتون الجسم قبل العملية. يتشابه التدبير العلاجي خلال العملية بالجراحة الكبرى فيما عدا الحاجة لكمية أكبر من الأنسولين.

تغطي في حالات أخرى جرعات صغيرة من الأنسولين الدوّاب كل 2 - 4 ساعة (عندما لا تتوفر مضخة الأنسولين)، والمحافظة على غلوكوز الدم هي ما بين 5 - 8 ميلي مول/لتر.

النمط الثاني من السكري

TYPE 2 DIABETES (NIDDM)

من أجل الجراحة الإتيخائية والإسعافية، والجراحة الصغرى، إذا كان من الصعوبة ضبط النمط الثاني من السكري يُستعمل التدبير نفسه كما هو في النمط الأول من السكري IDDM.

الجراحة الصغرى: إذا كان السكري من النمط الثاني NIDDM مضبوطاً جيداً، يحدف العامل الخافض لسكر الدم الفموي في صباح الجراحة، إذا كانت الجراحة بسيطة، يُراقب غلوكوز الدم بعناية، ويُستعمل الأنسولين الدوّاب تحت الجلد أو بالتسريب إذا ارتفع غلوكوز الدم. يُستعمل الأنسولين إذا كان القوي مرجحاً.

متنوعات Miscellaneous

يتعرض معظم المصابين بالنمط الأول والثاني إلى مضاعفات بالأوعية الدموية الكبيرة أو الدقيقة، ولاسيما مرض القلب الإقفاري واعتلال الكلية السكري، على التوالي. يعدّ

المفخص

- السُّكْرِيّ هو مصطلح عالمي هام بسبب إزماله والوقوع العالي له وكثرة المضاعفات الخطيرة. وله نوعان: النمط الأول (سمي سابقاً بالسُّكْرِيّ المعتمد على الأنسولين) والنمط الثاني (سمي سابقاً، السُّكْرِيّ غير المعتمد على الأنسولين).
- النمط الأول يعد شائعاً بين الفتيان الدخوليين السُّكْرِيِّين. لا يُتطلب الأنسولين عندما لا يمكن تضبيب سكر الدم بالأدوية الفموية عند المصابين بالنمط الثاني.
- يعطى المرضى المستقرون الأنسولين تحت الجلد، وكالعادة يعطى الأنسولين البشري القصير المفعول، والذّواب من المزيج الثنائي الطور والأنسولين المُطَوَّق المديد المفعول مع البروتامين أو الزنك.
- أما في معالجة الحماض الكيتوني السُّكْرِيّ، في الفترة المحيطة بالجراحة، وفي أزمات تبدل متطلبات الأنسولين، فالأفضل إعطاء الأنسولين تسريباً داخل الوريد من الشكل الذّواب.
- يلعب النظام الغذائي (القوت) دوراً أساسياً في معالجة النمط الثاني من السُّكْرِيّ المرافق للسمنة.
- ثمة فروق واضحة الآن في اختيار الدواء الأول، إذا كان الدواء مطلوباً في النمط الثاني من السُّكْرِيّ.
- يستعمل مركبات السلفونيل يوريا عند غير السمان والميتفورمين (بيغوانيد) عند السمان.
- تنقص المعالجة العدوانية للنمط الأول، وربما النمط الثاني، مضاعفات الأوعية الدقيقة بنجاح. يجب توخي الانتباه لعوامل الاختطار المساحبة الهامة، ولاسيما فرط شحنيات الدم وفرط ضغط الدم، للتخفيف من اختطار مرض الأوعية الكبيرة.

السمنة والتحكم بالشهية

Obesity and appetite control

تعدُّ السمنة وفرط الوزن من الاضطرابات التغذوية الأكثر شيوعاً في الدول المتطورة. لقد ارتفع وقوع السمنة ما بين 1991 و1998 من 12.0% إلى 17.9% في الولايات المتحدة الأمريكية. تزهب السمنة للعديد من الأدوية المزمنة التي تتضمن فرط ضغط الدم، وفرط شحوم الدم، والداء السُّكْرِيّ، ومرض القلب الوعائي والفصائل العظمي، وستناقش هذه المظاهر في الأقسام ذات العلاقة في هذا الكتاب.

السُّكْرِيّ استطباً رئيسياً للدّبال dialysis والزرع. كما يوقش في فصول أخرى، فإن لمعالجة فرط ضغط الدم وفرط شحنيات أهمية خاصة عند المصابين بالسُّكْرِيّ. يجب أن يتلقى المصابون باعتلال الكلية السُّكْرِيّ إما منبسط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو مناهض مُستقبلة الأنجيوتنسين، مع بيئة بأن لتلك الأخيرة قوة خاصة بحيث تتفوق على باقي العوامل المصادرة لفرط ضغط الدم بإنقاصها تقدم الفشل الكلوي¹²، قد تحسن الأدوية الأخرى النتائج الإجمالي أيضاً بالإضافة إلى منبسط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين عند المصابين بالسُّكْرِيّ¹³. أظهرت دراسة تحصيل القلب بأسلوبٍ مثير للإعجاب بأن إضافة السماغستاتين simvastatin 40 ميلي غرام يومياً إلى معالجة 4000 مريضاً سكرياً تراجعاً في جميع المضاعفات القلبية الوعائية بنسبة 30% (راجع الفصل 23).

¹² اكتشفت ثلاث تجارب مقارنة ما بين محصر الأنجيوتنسين وباقي الأدوية خافضة لضغط الدم وقد وُجد أنه ينقص 20% من نسبة المرضى الذين يتصاعف لديهم كرياتينين المصل أو تسوء البيلة البروتينية خلال المتابعة:

1. Parving H H, Lehnert, H, Brochner - Mortensen J, Gomis R, Anderson S, Andersen S, Arner P 2001 The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine 348: 870 - 878.
2. Brenner B M, Cooper M E, de Zeeuw D et al 2001 Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. New England Journal of Medicine 345: 861 - 869.
3. Lewis E J, Hunsicker L G, Clarke W R et al 2001 Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patient with nephropathy due to type 2 diabetes New England Journal of Medicine 345: 851 - 860.

¹³ تتضمن دراسة HOPE المصابين بالسُّكْرِيّ كمجموعة ذات اختطار قلبي وعائي مرتفع، إذ أنقص لديهم الرامبريل Ramipril حوالي 30% من مرض القلب التاجي. Yusuf S, Sleight P Pogue J et al 2000 Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators New England Journal of Medicine 342: 145 - 153.

¹⁴ Heart Protection Study Collaborative Group 2002 MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high risk individuals Lancet 360: 7 - 22.

بما يلي:

- بمر 18 - 75 عاماً
- منسب كتلة جسمهم BMI 28 كيلو غرام/متر مربع أو أكثر عند الأشخاص الذين لديهم عوامل احتطار قلبية وعائية أو كان منسب كتلة جسمهم 30 كيلو غرام/متر مربع أو أكثر بدون هذه المَرَاضة المُشاركة و
- الذين فقدوا 2.5 كيلو غرام من وزن الجسم بالنظام الغذائي وزيادة النشاط الفيزيائي في شهر سابق.

تؤخذ جرعة 120 ميلي غرام، مباشرة قبل الطعام أو أثناءه أو بعد ساعة من الوجبة الرئيسية، حتى ثلاث مرات يومياً. إذا فُقدت وجبة أو لم يحتو الطعام على الدهن فيجب حذف جرعة الأورليستات.

يجب أن تترافق المعالجة مع المشورة وتستمر المعالجة لما بعد 3 أشهر فقط عند هؤلاء الذين فقدوا أكثر من 5% من وزهم الأولي، وإلى ما بعد 6 شهور عند هؤلاء الذين فقدوا أكثر من 10%، ويجب أن لا يتجاوز على نحو طبيعي سنة واحدة وليس أكثر من ستين البتة.

الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن التأثيرات الضائرة تطبل البطن، والبراز الريسي السائل الذي يسبب إلحاحاً برازياً وألماً في البطن والمستقيم. يمكن إنقاص الأعراض بالامتثال إلى نظام غذائي قليل الدهن. ننقص التراكير البلازمية للفييتامينات الدوابة من الدهن أي الفيتامين A، D، E. يمنع استعمال الأورليستات في سوء الامتصاص المعوي المزمن أو الركود الصفراوي.

السيبوترامين SIBUTRAMINE

طُوّر السيبوترامين sibutramine أصلاً كضاد اكتئاب ومشط لاسترداد النورأدرنالين والسيروتونين في النهايات العصبية، إذ يريد تركيز هذه النواقل العصبية في مُسْتَقْبَلَات تحف المشبك في الدماغ التي تؤثر على affect مدخول الطعام. ويعتقد بأنه ينبه استهلاك الطاقة.

يتمص الدواء بسرعة من السبيل المعدي المعوي ويستقلب على نحو بارز في الكبد بالسيبتوكروم P450 3A4. العمر

يرتبط منسب كتلة الجسم¹⁵ (BMI) كثيراً مع مقدار دهن الجسم؛ يمتد الأفراد الذين لديهم BMI بين 28 - 30 كيلو غرام/متر مربع زائدي الوزن، بينما يُعرّف الأشخاص الذين يفوق BMI لديهم 30 كيلو غرام/متر مربع على أنهم سمان. يكتنف التدبير العلاجي لهذه الحالة أنواع من الأساليب التي تتراوح ما بين النصيحة التغذوية إلى تدليل نمط الحياة والأدوية وفي الحالات القصوى الجراحة المعدية¹⁶. تنسق الخوارزمية المستندة على الينة coordinates evidence based algorithm هذه الأساليب. يركز النص الحالي على التدخلات الفارماكولوجية.

تفعل أدوية السمنة إما على السبيل المعدي المعوي بخفض امتصاص المغذيات nutrient، أو مركزياً بإنقاص مدخول الغذاء بانقاص الشهية أو زيادة الشبع (كابتات الشهية).

الأورليستات ORLISTAT

الأورليستات هو إستر حمض البتانويك pentanoic acid الذي يرتبط مع الليياز المعدي والبنكرياسي ويثبطها؛ تقي محصة تثبيط فعاليتها من امتصاص حوالي 30% من الدهن القوتي dietary بالمقارنة مع فقدان 5% في الحالة الطبيعية. ينجم فقدان الوزن عن فقدان الكالوري وتسهم كذلك التأثيرات الضائرة ذات العلاقة بالدواء بتناقص مدخول الغذاء. لا يمتص هذا الدواء من السبيل الهضمي.

أظهرت التجارب السريرية أن المرضى الذين يتقبلون بنظام غذائي قليل الكالوري ويأخذون الأورليستات يفقدون 9 - 10 كيلو غرام وسطياً بعد سنة واحدة (مقارنة مع 6 كيلو غرام عند الذي يتناولون الغفل placebo) استرجع الأشخاص الذين بقوا على الأورليستات 1.5 - 3.0 كيلو غرام (4 - 6 كيلو غرام بالغفل) في السنة التالية. وجد الأورليستات مكاناً له في التدبير العلاجي للسمنة في المملكة المتحدة، وليس من المفاجئ أن يخضع هذا الدواء لإرشادات صارمة من المعهد الوطني للامتيار السريري، حيث يتم البدء بأفراد يتصفون

¹⁵ الورد والكيلوغرامات مُقدّم على مروج الطول الأمطار

¹⁶ <http://www.nhibi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.htm>

واستهلاك الطاقة بإعلام السبل العصبية الصماوية عن حالة مخازن الطاقة في النسيج الشحمي. يرتبط الليبتين البلازمي مع متناسب السمنة عند الإنسان، إذ يقاوم معظم السمان مستويات الليبتين المرتفعة بدلاً من عوز إنتاج الليبتين، ما تترد الجرعات العلاجية المستعملة من الليبتين تحت التقييم؛ إن الجرعات الفيزيولوجية بادرة الفعالية عند المصابين بعوز الليبتين الموروث inherited leptin deficiency. قد يفتح المهم الواسع لسبل الليبتين الآفاق لعوامل جديده للتحكم بالشهية والسيطرة على السمنة.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Atkinson M A, Eisenbarth G S 2001 Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 358: 221-229
- Boyle P J et al 1995 Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 333: 1726-1731
- Clark C M Jr, Lee D A 1995 Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 332: 1210-1217
- Dornhorst A 2001 Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet* 358: 1709-1716
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 329: 977-986
- Fajans S S, Bell G I, Polonski K S 2001 Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes in the young. *New England Journal of Medicine* 345: 971-980
- Garner P 1995 Type I diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet* 346: 157-161
- Owens D R, Zimman B, Bolli G B 2001 Insulins today and beyond. *Lancet* 358: 739-746
- Report 1998 Clinical management of overweight and obese patients with particular reference to the use of drugs. Royal College of Physicians of London: London
- Stevens A B et al 1989 Motor vehicle driving amongst diabetics taking insulin and non-diabetics. *British Medical Journal* 299: 591
- Stumvoll M et al 1995 Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes

النصفي لهذه المستقبلات هو 14 - 16 ساعة وهي مسؤولة عن تأثيراته.

يمكن أن يسبب السيوترامين فقدان 5 - 7% من وزن الجسم الأولي عندما يؤخذ مع نصيحة حول النظام الغذائي، ولكن يسترجع هذا الوزن حالما يتوقف الدواء.

يجب أن يوصف السيوترامين فقط للأفراد الذين منسب كتلة جسمهم BMI 27 كيلو غرام/متر مربع والذين لديهم عوامل احتطار قليلة وعائية أو كان الذين منسب كتلة الجسم BMI لديهم 30 كيلو غرام/متر مربع أو أكثر بغياب عوامل الاحتطار. يجب عدم الاستمرار به إذا كان فقد الوزن أقل من 5% من الوزن الأولي، إذا استرجع من يستعمله أكثر من 3 كيلو غرام من الوزن السابق المفقود. يجب عدم إعطاء السيوترامين لأكثر من سنة واحدة.

ويعطى بجرعة 10 - 15 ميلي غرام عن طريق الفم.

التأثيرات الضائرة Adverse effects تتضمن الإمساك، حفاف الفم والأرق الذي يحدث عند أكثر من 10% من المستعملين، وقد يحدث بدرجة أقل شوعاً الغثيان، وتسرع القلب، الحفمان، ارتفاع ضغط الدم، القلق، التعرق والتبدل في المذاق. يجب مراقبة ضغط الدم عن كثب خلال استعمال الدواء (مرتين أسبوعياً في الأشهر الثلاثة الأولى). تتضمن مواعيد الاستعمال فرط ضغط الدم الوعيم، واضطراب النظم القلبي، وصحامة البروستاتة، ولا يستعمل عند المصابين بمرض نفسي أو تاريخ اضطراب رئيسي بالأكل. يجب اجتناب استعماله مع مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (سمية لجهاز العصبي المركزي).

لقد وصفت سابقاً أدوية نورأدرينية تتضمن الفينفلورامين fenfluramine، والديكسفينفلورامين dexfenfluramine، والفيتترامين phenteramine كأدوية كانت للشهية ولكنها سحبت عندما تصاحب استعمالها مع المرض القلبي الصمامي وفرط الضغط الدموي الرئوي.

يستمر الاهتمام الجدير ليحيط بالهرمون المشتق من الخلية الشحمية الليبتين Leptin (باليونانسي، ليتوز، رقيق، Greek، *Letpos*, thin) الذي يفعل على الوطاء ليضبط الشهية

- dependent diabetes mellitus. *Lancet* 343: 95–100
- Wright J R 2002 From ugly fish to conqueror of death: J J R Macleod's fish insulin research, 1922–24. *Lancet* 359: 1238–1242
- Yanovski S Z, Yanovski J A 2002 Obesity. *New England Journal of Medicine* 346: 591–602
- mellitus. *New England Journal of Medicine* 333: 550–554
- Willett W C, Dietz W H, Colditz G A 1999 Guidelines for healthy weight. *New England Journal of Medicine* 341: 427–434
- Williams G 1994 Management of non-insulin-

الهَرْمُونَات الدَّرْقِيَّة والأدوية المضادة للدَّرْقِيَّة

Thyroids hormones, antithyroid drugs

dietary iodide الذي يتبعه يُوَدِّدُ التبرؤز إلى أحادي يودوتبرؤزين وثلاثي يودو تبرؤزين؛ يؤدي تقارن اليودوتبرؤزين إلى تشكيل جزيئات فعالة *active molecules*، هي رباعي يودوتبرؤزين (T_4 أو I_4 - ثيروكسين) وثلاثي يودوتبرؤكسين (T_3 أو L_3 - ثيرونين).

تحتزن هذه الهرمونات الدَّرْقِيَّة الفعالة في الغدة ضمن جزيء الغلوبولين الدرقي، المكون الرئيسي داخل الجريب الغراني intrafollicular colloid. تطلق هذه الهرمونات للدوران تاعاً لاسترداد الغراء من قل الخلايا القمية apical وتحلل الثروتين. يعد T_4 الهرمون الدرقي الرئيسي في الدوران. يُزال اليود من حوالي 80% من T_4 المطلق في الأنسجة المحيطة ويتحول إلى T_3 الفعال بيولوجياً 30 - 35% وإلى T_3 العكوس العاطل بيولوجياً 45-50%؛ هكذا يشتق معظم T_3 الدوراني من T_4 . كذلك يُزال اليود على نحو كبير في الكبد، مما يؤدي لفقدان نشاطه.

يرتبط كل من T_3 و T_4 في الدم مع بروتينات البلازما على نحو شامل 99.9% (الغلوبولين الرابط للثيروكسين، TBG، وسابق الألبومين prealbumin الرابط للثيروكسين، TBPA). ويرتفع تركيز TBG بالإستروجين (كما في ذلك الجرعات المستخدمة في موانع الحمل الفموية)، بالاستعمال المطول لمضادات الذهان، وفي الحمل. ينخفض تركيز TBG بالمعالجة القشرية الكظرية والأندروجينية (الذي يتضمن الستيرويد الابتنائي) ويفقد البروتين في البول في المتلازمة الكلائية nephrotic syndrome. يتنافس الفيتونين والسالييلات مع

الملخص

- الهرمونات الدَّرْقِيَّة (ثيروكسين thyroxine، ليفوثيروكسين leviothyroxine، T_4 ، ليوثيرونين T_3 liothyronine)
- استعمال هرمون الدَّرْقِيَّة: معالجة قصور الدَّرْقِيَّة
- الأدوية المضادة للدَّرْقِيَّة وفراط الدَّرْقِيَّة: ثيوناميد، الأدوية التي تحصر الفعالية الوتية المستقلة، اليوديد واليود المشع ^{131}I ، تحضير المرضى للجراحة، العاصفة الدَّرْقِيَّة (النوبة)، الجحوظ
- الأدوية التي تسبب قصور الدَّرْقِيَّة غير المرغوب
- الكالسيتونين، راجع الفصل 38

الهَرْمُونَات الدَّرْقِيَّة Thyroid Hormones

إن L_3 - ثيروكسين (T_4 أو رباعي يودو - L_4 - ثيرونين) والليوثيرونين (T_3 أو ثلاثي يودو - L_3 - ثيرونين) هما هَرْمُونَات طبيعيتان للغدة الدَّرْقِيَّة. يُعد T_3 الوسيط الرئيسي في التأثير الفيزيولوجي. يرجع T_4 في استعماله العلاجي في هذا الفصل إلى الليوثيروكسين (rINN) بدلاً من الليوثيروكسين (المستعمل في السابق، راجع الفصل 6).

يستعمل مصطلح "هرمون الدَّرْقِيَّة" للملائمة ليشمل T_4 مع T_3 . يتاح كلا الشكلين للاستعمال الفموي في المعالجة.

الكالسيتونين Calcitonin: (راجع الفصل 38)

الفيزيولوجيا والحرائك الدوائية

PHYSIOLOGY AND PHARMACOKINETICS

يتطلب تحليل هرمون الدَّرْقِيَّة أكسدة اليوديد القوي

(الفدامة cretinism وقصور الدرقية عند البالغين) الناجم عن أي سبب. يكون متطلب البالغين من الهرمون ثابتاً بطريقة مدهشة، ولا حاجة لتبديل الجرعة طالما وجدت الجرعة المثلى. يجب مراقبة المرضى بفترات سنوية. وثمة حاجة لأن تكون المراقبة أكثر تواتراً عند الأطفال، الذين تزداد حاجتهم خلال النمو. ويجب أن تجري مراقبة شهرية عند النساء الحوامل بأسلوب شبيه وتزداد المتطلبات بحوالي 50 100% من الجرعة الطبيعية من الليفوثيروكسين.

تعدّ المعالجة المبكرة هامة في قصور الدرقية الوليدي (Crtinism) (5000:1 ولادة) إذ يجب اجتناب العيوب العقلية الدائمة وتكون المعالجة طول العمر.

يتطلب قصور الدرقية الناجم عن قصور النخامية الشامل الإعاضة بالهرمونات القشرية الكظرية إضافة للهرمون الدرقي. يمكن أن يسبب استعمال الليفوثيروكسين منفرداً انقصور الكظري الحاد.

تحدد الجرعات الصغيرة من الليفوثيروكسين عند الأشخاص الطبيعيين إنتاج الهرمون النخامي المنبه للدرق (TSH) ولنا تنقص نتاج الهرمون الدرقي بكمية مكافئة equivalent amount.

استعمل الليفوثيروكسين في معالجة الدراق العقيدى اللاسئي nontoxic nodular goiter الذي يكبت إفراز الهرمون النخامي المنبه للدرق TSH عند هؤلاء المصابين، وأعطيت المعالجة على افراض أن نمو النسيج الدرقي (شبيه بالطبيعي) العقيدى يعتمد على الهرمون النخامي المنبه للدرق TSH. تبقى قيمة المعالجة المدبدة بالليفوثيروكسين عند هؤلاء المرضى غير مثبتة، ويؤدي سحب المعالجة لعودة الدراق. يجب عدم استعمال الليفوثيروكسين في معالجه السمه (راجع السمّة).

معالجة قصور الدرقية Treatment of hypothyroidism

أقراص الليفوثيروكسين Levothyroxine Tabs التي يجب استعمالها تحتوي على ليفوثيروكسين الصوديوم النقي. أما الجرعة الأولية عند المرضى الفتيان بدون وجود المرض القلبي فهي حوالي 50 - 100 ميكروغرام يومياً؛ لكن يجب

الهرمون الدرقي على مقرات الارتباط مع TBG. تتداخل مثل هذه التأثيرات مع التقسيم السريري المعتد به لقياس التركيز الإجمالي لهرمون الدرقية لكن إتاحة مقايسة هرمون الدرقية الحر (متنسب الثيروكسين الحر free thyroxine index) تُحسب مثل هذه العوامل المعقدة بدرجة جيدة. القيم الطبيعية: T_4 الحر (9 25 بيكومول/لتر)، T_3 الحر (3-9 بيكومول/لتر).

يتمص T_4 و T_3 من الأمعاء بدرجة جيدة، باستثناء غيبوبة الودمة المخاطية التي تتطلب المعالجة حقناً.

ليفوثيروكسين T_4 (Levothyroxine): تصل الجرعة المفردة إلى التأثير الأعظمي في حوالي 10 أيام (ترتبط مع بروتينات البلازما على نحو شامل وبقوة) وتطرح في خلال ثلاثة أسابيع (العمر النصفي 7 أيام عند الشخص السوي الدرقية، وحوالي 14 يوماً في قصور الدرق، وحوالي 3 أيام بمرط نشاط الدرقية).

ليفوثيرونين T_3 (Liothyronine) هو فعول Potent بيولوجياً أكثر بحمس مرات من T_4 ؛ تصل الجرعة المفردة إلى التأثير الأعظمي في حوالي 24 ساعة (ارتباطها ببروتينات البلازما ضعيف) وتطرح في خلال أسبوع واحد (العمر النصفي 2 يوم عند الشخص سوي الدرقية).

الديناميكا الدوائية PHARMACODYNAMICS

يدخل هرمون الدرقية إلى الخلايا المستهدفة للأعضاء، يتحد مع المستقبلات النووية الشوعية ويُعرض على تبدلات استقلابية مميزة تتضمن:

- تخليق البروتين خلال النمو
- زيادة معدل الاستقلاب وارتفاع استهلاك الأوكسجين.
- زيادة الحساسية للكاتيكولامينات مع نكاث في مستقبلات بيتا الأدرينية (ذات أهمية خاصة في الجهاز القلبي الوعاني).

الليفوثيروكسين وقصور الدرقية

Levothyroxine for hypothyroidism

إن الاستطباب الرئيسي للليفوثيروكسين هو معالجة العوز

5 - مكروغرام/12 ساعة. يُحتاج أيضاً للهيدروكورتيزون داخل الوريد، إذ قد يرتبط قصور الدرقية مع القصور القشري الكظري.

قصور الدرقية ذوئِن السريي Subclinical hypo-thyroidism. يطبق هذا المصطلح على المرضى الذين يكون لديهم T_4 الحر طبيعياً ولكن يكون TSH مرتفعاً. تتضمن الاستطابات التي يجب مراعاتها لمعالجة هؤلاء المرضى: أعراض قصور الدرقية، حضور الدرق، اكتشاف الأضداد الدرقية أو فرط كوليستيرول الدم.

التأثيرات الضائرة Adverse effects هرمون الدرقية تتوازى مع ارتفاع معدل الاستقلاب. تعطي أعراض فرط الدرقية وعلاماتها. تتعرض أعراض إقفار عضلة القلب، الرجفان الأذيني، فشل القلب بالمعالجة الشديدة أو نشاهد عند المصابين بمرض القلب الإقفاري الخطير الذين لا يتحملون المعالجة المثلى. يجب إيقاف الليفوثيروكسين عند حدوث ذلك لمدة أسبوع على الأقل ويبدأ ثانية بجرعة منخفضة. يمكن جرعة مفرطة قليلة عند المرضى فوق عمر الستين أن تؤثر رجحاناً أذنياً.

في الحمل In pregnancy يجب أن تُقيم المصانة بقصور الدرقية؛ بحرص وأن تراقب شهرياً؛ قد تتطلب الحامل زيادة بحوالي 50 - 100% من جرعة الليفوثيروكسين؛ لا يعد الإرضاع من الثدي مانعاً للاستعمال وعلى الرغم من ذلك يجب مراقبة حالة الدرقية عند الرضيع.

الأدوية المضادة للدرقية وفرط الدرقية

Antithyroid drugs and hyperthyroidism

تتضمن الأدوية المستعملة في معالجة فرط الدرقية:

- **الثيوناميدات Thionamides** التي تحصر تخليق هرمون الدرقية.
- **اليود Iodine**: اليود المشع الذي يخرب الخلايا الصانعة لهرمون الدرقية، واليوديد الذي يسبب فرطه نقصاً مؤقتاً في إنتاج هرمون الدرقية بآلية غير معروفة (هو ضروري أيضاً لتشكيل الهرمون، ويمكن أن يسبب، كلاهما فرط اليود أو

الوصول لذلك تدريجياً، عند المرضى المصابين بمرض قلبي وعند المسنين أو المصابين بفرط ضغط الدم (لتصغير الاحتطار القلبي الوعائي الناجم عن الزيادة المفاجئة في الطلب الاستقلابي)، يبدأ بحوالي 12.5 - 25 مكروغرام يومياً بالأسابيع 2 - 4، ثم تزداد حوالي 12.5 مكروغرام شهرياً حتى تفرج الأعراض. إن جرعة الإعاضة المعتادة في الحالة الثابتة 75 - 125 مكروغرام عند النساء، وحوالي 100 - 200 مكروغرام عند الرجال كجرعة يومية مفردة، ويكفي ذلك لانقاص TSH اللارمي إلى تراكيزه الطبيعية (0.3 - 3.5 مكرو وحدة/لتر) الذي يعد مفصل مشعر للمعالجة الكافية. أما المرضى الذين يحتاجون لأكثر من تلك الجرعة فربما لم يتناولوا أقراصهم tablets ببات. لا نصل إلى التأثير الأعظمي إلا بعد حوالي عشرة أيام وينطرح بعد حوالي 2 - 3 أسبوع. يُعد الامتناس شبه تام وأقل تغيراً إذا أخذ الليفوثيروكسين بعيداً عن الطعام.

لم تدرس الأقراص التي تحتوي مريحاً فيزيولوجياً من الليفوثيروكسين والليفوثيروين بدرجة كافية لذلك يُحَد استعمال الليفوثيروكسين وحده.

عين المصابون بقصور الدرقية لعدم تحمل الأدوية التي تؤخر الاستقلاب عموماً.

أقراص الليوثيرونين Liothyronine Tabs. إن الليوثيرونين هو هرمون الدرقية الفعال الأسرع، تعطي الجرعة المفردة منه تأثيراً أعظمياً خلال 24 ساعة ويطرح خلال 48 ساعة. لا يستعمل في المعالجة الروتينية لقصور الدرقية بسبب سرعة بدء أثره الذي قد يحرص فشلاً فلياً. تستعمل أقراص الليوثيرونين رئيسياً في عيبوبة الدمة المخاطية والدهان، كلاهما من الحالات البادرة. يستعمل الليوثيرونين على نحو نوعي خلال سحب الإعاضة بالليفوثيروكسين (المقبول تشخيصياً بتفريس اليود المشع radioiodine scanning) عند المصابين بالسرطانة الدرقية.

يتبع غيبوبة الدمة المخاطية عوز هرمونسي إجمالي مطول وتُشكل حالة إسعافية. تُعد المعالجة داخل الوريد إلزامية بسبب اختلال امتصاص الأدوية في هذه الحالة. يعطى الليوثيرونين 20

عوزه، الدُّراق).

الثيوناميدات (مشتقات ثيووريا) كربيمازول،

ميثيمازول، بروبيل ثيووراسيل

HIONAMIDES (THIOUREA DERIVATIVES)
CARBIMAZOLE, METHIMAZOLE,
PROPYLTHIOURACIL

طراز التأثير Mode of action

إن الفعل الرئيسي للثيوناميدات هو إنقاص تشكُّل هرمون الدُّرقية بتثبيط الأكسدة وتضمينه في الشكل العضوي لليود (يودوتورين) Organification، وتثبيط تقارن اليودوتورين لكي يتشكل T_3 و T_4 . ينجم عن هذه الأفعال عوز اليود داخل الدُّرقية. قد يتأخر التأثير الأعظمي حتى تنهك exhausted محازن الهرمون المتاحة (أسابيع، راجع أدناه). تؤدي الجرعة العالية إلى إنقاص تخليق الهرمون وإلى قصور الدُّرقية.

الكربيمازول والميثيمازول Carbimazole and methi-

mazole (المُسْتَقْلَب الرئيسي للكربيمازول) (عمره النصفي 6 ساعات) والبروبيل ثيووراسيل (عمره النصفي 2 ساعة) هي الشائعة الاستعمال، إن العمر النصفي قليل الأهمية هنا لأن الأدوية تتراكم في الدُّرقية وتُفعل لمدة 30 - 40 ساعة؛ لذلك تكفي جرعة يومية مفردة.

بروبيل ثيووراسيل Propylthiouracil يختلف عن بقية أعضاء المجموعة بأنه يثبط تحويل T_4 إلى T_3 ، ولكن يستعمل فقط بجرعات عالية في معالجة العاصفة الدُّرقية (راجع أدناه).

الجرعات Doses

- كربيمازول، فموياً 40 ميلي غرام إجمالاً/يوم (أو الميثيمازول 30 ميلي غرام) حتى الوصول للمواء الدُّرقي euthyroid (عادة 4 - 6 أسابيع)؛ ثم إما بغير الانخسار الأولي 10 ميلي غرام كل 4 - 6 أسابيع ("نظام المعايرة titration regimen") حتى الوصول إلى جرعة المُداومة 5 - 10 ميلي غرام/يوم؛ أو يستمر ("نظام إحصار إعاضة block-replace regimen") 40 ميلي غرام مرة واحدة في اليوم، ويضاف الليفوثيروكسين 75 125 مكروغرام/يوم، مع رصد T_4 الحر وTSH.

- بروبيل ثيووراسيل، فموياً 600 ميلي غرام إجمالاً/يوم حتى السوية الدُّرقية؛ الجرعة الصائبة 50 - 100 ميلي غرام/اليوم؛ تستعمل جرعات أعلى (تصل حتى 2.4 غرام/يوم) بالإعطاء المتواتر في العاصفة الدُّرقية.

الاستعمال Use

- ربما لا يكون المريض حروباً تماماً على هذه الأدوية. قد ينجم فشل الاستجابة عن عدم أخذ المريض للأقراص أو عن التشخيص الخاطئ. تستعمل الأدوية في فرط الدُّرقية كما يلي:
- معالجة رئيسية
- معالجة مساعدة لليود المشع للتحكم بالمرض حتى يحقق التثبيط تأثيراته¹،
- تحضير المرضى للجراحة.

يلاحظ التحسن السريري خلال 2 - 4 أسابيع، ويجب أن يكون المريض سوي الدُّرقية خلال 4 - 6 أسابيع. إن أعراض المريض هي الدليل الأفضل للمعالجة (تناقص النزق والخفقان)، وازدياد القوة وكسب الوزن، وسرعة البض. لكن تكون الأعراض والعلامات أقل قيمة كدليل إذا تناول المريض مُحصراً لمستقبل بيتا الأدرينسي، فيعتمد عندئذ على الاختبارات الكيميائية البيولوجية.

تنقص المعالجة المثلى من حجم الغدة، لكن تؤدي المعالجة المفرطة إلى تراكيز هرمونية منخفضة في الدم تُفعل نظام الارتجاع feedback النحامي الذي يتضمن إفراز TSH والدُّراق.

التأثيرات الضائرة Adverse reaction

تسبب جميع أدوية الثيوناميد آثاراً ضائرة صغيرة وكبيرة، تتضمن القليلة منها الطفح، والشرى، والألم المفصلي، والحمى، والقهم أي قلة الشهية، والغثان، والشنوذ في المذاق وحاسة الشم، وأما الكبيرة منها فتتضمن ندرة الحبيبات وقلة الصفائح، والنخر الكبدي الحاد والالتهاب الكبدي الركودي الصفراوي والمتلازمة الشبيهة بالذئبة والتهاب الأوعية.

¹ قد يسبب استعمال الثيوناميد Thionamide خلال أسبوع قبل المعالجة باليود المشع أو بعده اعتلالاً في الاستجابة للتثبيط (Velkeniers B et al (1988 Lancet 1:1127) (see Mode of action of thionamides, above)

الدَّرَقِيَّة، فثمة فرصة قليلة لمقرر ثاب من الثيوناميد لتحصيل هداة مديدة.

يضمن استعمال الليفوثيروكسين المتزامن مع دواء مصاد للدَّرَقِيَّة (نظام الإحصار والإعاضة - block and replace regi-men) استمرار حالة السوية الدَّرَقِيَّة، ويقص من تواتر زيارات العيادة. ولا توجد بيئة جيدة بأن اختيار المعالجة أو نظام الإحصار - الإعاضة سوف يؤثر على معدل النكس.

حصار بيتا الأدريني β -Adrenergic Block. ثمة زيادة في حساسية السيج تجاه الكاتيكولايمينات في فرط الدَّرَقِيَّة مع ازدياد في عدد مستقبلات بيتا الأدرينية، أو زيادة استجابة الرسائل الثاني (مثلاً تخليق أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي CAMP داخل الخلايا) تجاه التسيه. لذا تكون بعض الأعراض المزعة أدرينية يمكن الحصول على التفريع السريع بإحصار المستقبلات بيتا الأدرينية (تقرر الجرعة من خلال سرعة القلب) مع ذلك لا تُحصر جميع التأثيرات الاستقلابية للهرمون كما في تأثيرها على عضل القلب، ولا يحدث تبدل في معدل الاستقلاب الأساسي. لذا يجب عدم استعمالها كمعالجة وحيدة باستثناء التسمم الدرقي الخفيف لأجل التحضير للمعالجة باليود المشع، يجب أن تستمر عند هؤلاء المرضى حتى يظهر أثر اليود المشع. لا تبدل من مساق المرض، ولا من الاختبارات الكيميائية الحيوية لوظيفة الدَّرَقِيَّة. إن أي تأثير على فعل الهرمون الدرقي على الأنسجة المحيطة غير هام سريرياً. يرغب باختيار الدواء غير الانتقائي nonselective لمستقبلات β_1 و β_2 وذو التأثير الهاضم الجري الناقص lacks partial agonist effect (مثل البروبرانولول propranolol 80 - 20 ميلي غرام كل 6 - 8 ساعات، أو التيمولول timolol 5 ميلي غرام مرة واحدة يومياً). يجب ملاحظة مواعيد الاستعمال المعتادة لحصار بيتا (راجع الفصل 23)، لا سيما الربو.

اليود (اليوديد واليود المشع)

IODINE (IODIDE AND RADIOACTIVE IODINE)

يمتص اليوديد من الأمعاء جيداً، يتوزع مثل توزع الكلوريد في الجسم ويفرغ بسرعة من الكلية. يمتص انتقائياً

تحدث الاضطرابات الدموية على نحو شائع ($> 10000/3$ مريض في السنة) في الشهرين الأولين من المعالجة. يجب القيام بالعَدَّ الروتينسي للكريات البيض لكشف اعتلال الدم قبل تطور الأعراض؛ لكن قد تكون ندرة المحييات حادة بحيث لا يقوم العَدَّ بالتحذير. يجب أن يُنصح المرضى بإيقاف الدواء، وينبغي القيام بعَدَّ الكريات البيض إذا تطورت أعراض التهاب الحلق، الحمى، التكدّم أو التفرحات القموية. يستقصى ما يوحى بهقر الدم. قد تحدث أرحية متصالبة بين الأدوية أحياناً، لكن يجب أن نفترض بأنها ندرة محييات. تتضمن معالجة ندرة المحييات سحب الدواء، قبول المريض في المشفى، وإعطاء مضاد المكروبات الواسعة الطيف بالإضافة إلى إعطاء العامل المُنبِّه مُسْتَعْمَرَةُ المُحَيَّات granulocyte colony stimulating factor (عندما يكون متاحاً).

الحمل Pregnancy. إذا كانت المرأة الحامل مصابة بفرط الدَّرَقِيَّة ($1000/2$ من الحوامل) فيجب أن تعالج بأقل مقدار ممكن من هذه الأدوية بسبب عبورها للمشيمة؛ تُحدث المعالجة المفرطة دُراق جَسِيّ fetal goitre. قد تفضل الجراحة في الأثلوث الثاني من الحمل عن استمرار المعالجة الدوائية. يعدُّ البروبيل ثيويوراسيل دواء الاختيار للمعالجة خلال فترة الإرضاع من الثدي، بسبب مروره القليل إلى لبن الثدي.

ضبط المعالجة بالأدوية المضادة للدرق

CONTROL OF ANTITHYROID DRUG THERAPY

إن العاية من هذه المعالجة الدوائية مكافحة فرط الدَّرَقِيَّة حتى الوصول لهداة طبيعية natural remission، أمّا مدة المعالجة التي تقلل معدل النكس relapse فهي متار للحد، ويصبح عموماً بالمعالجة لمدة 12 - 18 شهراً قبل السحب الروتينسي للدواء. تكون المعالجة الأطول (24 شهراً على أقل تقدير) معتادة عند الفتيان المصابين بدراق وعائي كبير، بسبب اختطار النكس العالي. يدخل أغلب المرضى في هداة، لكن سوف يكس بعضهم خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد سحب المعالجة. يبقى تقريباً 30 - 40% من المرضى بحالة السواء الدرقي Euthyroid لعشر سنوات لاحقة. إذا نكس فرط

تلائم الدرقية thyroid adapts. تستعمل جرعة شبيهة لثلاثة أيام لعطي إعطاء بعض مركبات اليود I^{123} ، I^{131} التي تحتوي بعض النظائر isotopes؛ مثل ميتا يودوسريل غواندين (MIBG) (راجع الفصل 23).

تزيد المعالجة باليود من مخازن اليوديد في الدرقية، التي تؤخر الاستجابة للثيونايدات. قد يضاف اليوديد وقائياً (جزء واحد من مئة ألف جزء) إلى الملح أو الماء أو الحبز عندما يكون الدراق متوطناً endemic.

يُحقن الربيث اليودي عضلياً كل 3-5 سنوات في المجتمعات المحرومة اقتصادياً كطريقة اتقائية؛ تعطي على نحو مبكر للنساء بدرجة كافية، بقي هذا من الفدامة المتوطنة endemic cretinism؛ لكن يحدث أحياناً فرط الدرقية (راجع الورم الغدي المستقل).

كمطهر antiseptic يستعمل على الجلد، يستعمل اليوفيدون اليودي Povidone-iodine (مركب من اليود مع حامل ذي إطلاق مستمر، اليوفيدون، أو بولي فينيل-بيروليدين). يمكن أن يطبق بأسلوب متكرر ويستعمل كمنظف جراحي.

الإفرازات القصية Bronchial secretions. يتركز اليوديد في الإفرازات اللعابية والقصية. يفعل كطارد للبلغم (راجع السعال، الفصل 27).

المركبات العضوية Organic Compounds تستعمل المركبات العضوية التي تحتوي اليود في أوساط التباين في علم الأشعة. لا بد من سؤال المرضى إن كان لديهم أرجية لليود قبل استعماله. يجب أن تعطي جرعة اختبار داخل الوريد قبل نصف ساعة من إعطاء كامل الجرعة داخل الوريد، عند وجود تاريخ لأي أرجية. مع ذلك، يحدث التأق الوحيم وحتى الموت كل سنة في أقسام الأشعة المكتظة. وقد حل محل أوساط التباين التي تحتوي على اليود مستحضرات غير أيونية² nonionic preparations.

² إن تكلفة المستحضرات الحديثة تقريباً ثلاثة أضعاف تكلفة الاستقصاء التشخيصية التي تتطلب أوساط التباين contrast media. مع معدل

ويتركز (حوالي 25 x) في الغدة الدرقية، لكن أكبر من ذلك في فرط الدرقية وبدرجة أقل في قصور الدرقية. يقص عوز اليوديد من مقدار إنتاج هرمون الدرقية، الذي يبنه إفراز TSH الحامي. يكون النتيجة حدوث فرط التسُّج hyperplasia وازدياد وعائية vascularity الغدة، فينجم عنها تشكل الدراق goitre.

التأثيرات Effects

تعد تأثيرات اليوديد معقدة وتتعلق بالجرعة والحالة الدرقية للشخص.

عند المصابين بفرط نشاط الدرقية In hyperthyroid قد يعزز الفرط المعتدل من اليود إنتاج الهرمون ويوفر وقوداً fuel لتخليق الهرمون. لكن يثبط الفرط الكبير إطلاق الهرمون ويعزز تحزبه وأوب involution الغدة، مما يجعل الغدة أكثر قوة وأقل وعائية وتكون الجراحة أسهل. يكون هذا التأثير عابراً وآليته غير محددة.

الأشخاص ذوي السواء الدرقي euthyroid مع درقية طبيعية، قد يسبب فرط اليوديد من أي مصدر الدراق (مع فرط نشاط الدرق أو بلونه) مثل استعمال أدوية السعال التي تحتوي اليوديد، وسائط التباين الشعاعي التي تحتوي اليود، الأمبودارون، أكلة ناطحجب البحري seaweed eaters.

يصبح الشخص السوي الدرقية المصاب بورم غدي مُستقل autonomous adenoma (عقيدة ساحنة) مصاباً بفرط نشاط الدرقية إذا أعطي اليود.

الاستعمالات Uses

يُستعمل اليوديد (جرعة كبيرة) في العاصمة الدرقية (النوبة) وفي التحضير لاستئصال الدرقية لأنه يفع المريض بإنقاص إطلاق الهرمون وجعل الجراحة أسهل وأكثر سلامة (أعلاه).

يوديد البوتاسيوم Potassium iodide بجرعات 60 ميلي غرام فمويّاً كل 8 ساعات (الفترة الأطول تسمح بالإفلات من تأثير اليوديد) يُنتج بعض التأثير خلال 1-2 يوم، وأعظمياً بعد 10-14 يوماً، يحدث بعد ذلك الحدار المنفعة بسبب

التفاعلات الضارة Adverse reactions

يختلف المرمى جداً في تحملهم لليود؛ إذ يكون بعضهم غير متحملين أو أرجحين لكل من الشكل المموي والشكل الذي يوضع على الجلد.

أعراض التسمم باليود Symptoms of iodism تتضمن: المذاق المعدني، الإلحاح المفرط مع الغدد اللعابية المؤلمة، وغثيث العينين running eyes والأنف، التهاب الحلق والحنجرة، السعال المنتج، الإسهال، والأطفاح المختلفة التي تحاكي الحمى chicken - pox. يمكن أن يعزز انطراح اليود بتحريض الإدرار البولي المصحى.

يمكن أن يحدث الدراق بالاستعمال المطول لطارد البلغم الذي يحتوي اليوديد عند المصابين بالربو والتهاب القصبات، يجب أن تكون مثل هذه المعالجة متقطعة، إن استعملت بالأصل.

يسبب التطبيق الموضعي للمطهرات التي تحتوي اليود عند الولدان neonates قصور الدرقية؛ وسوف يحمّد مدخول اليود في النظام الغذائي الطبيعي قبط الدرقية لليود المشع المعطى بسبب تنافس كلا الشكليين.

تتداخل المداواة والعوامل التشخيصية الشعاعية الذرابة بالماء في حالة النظام الغذائي، مما يوقف الوظيفة الدرقية مدة 4 - 2 أسابيع بعد إيقاف المصدر، لكن قد تدوم مع العوامل المستعملة من أجل تصوير المرارة مدة ستة أشهر أو أكثر (ارباط سيجي).

اليود المشع (I¹³¹) RADIOIODINE

يعالج I¹³¹ من قبل الجسم تماماً مثل النظائر غير المشعة العادية، حيث يتركز عندما يذاب في الغدة الدرقية يصدر إشعاع بيتا radiation β على نحو رئيسي 90%، الذي ينفذ فقط إلى 0.5 مليمتر من النسيج وهذا يسمح بالحصول على التأثيرات العلاجية على الدرقية بدون ضرر النسي المحيطية ولاسيما الدريقات parathyroids. كذلك يصدر بعض أشعة

الإماتة تقريباً $\frac{1}{50,000}$ عند المرمى الذي يتفوق الأدوية اقلية، تواجّه المستشعيات معادلة التكلفة - المنفعة cost-benefit equation باهتمام.

عما gamma rays الأكثر نفوذية ويمكن كشفها بالعداد الإشعاعي Radio counter. العمر النصفي الفيزيائي لليود المشع I¹³¹ حوالي 8 أيام.

ويجّبد I¹³¹ في المعالجة الأولية لفرط الدرقية الناجم عن داء غريفز في أمريكا الشمالية. يمنع استعماله عند الأطفال والحوامل أو المرصعات من النساء، ويمكن أن يحرص الاعتلال العيني أو يسيء له. يستخدم بالتوليف مع الجراحة في بعض حالات سرطانة الدرقية، ولاسيما هؤلاء المصابين بنقائل ذات تمايز كاف لالتقاط اليود انتقائياً.

قد يشعر بالتأثيرات النافعة للجرعة المفردة في شهر واحد في فرط الدرقية، ويجب أن يراجع المرمى في خلال ستة أسابيع لمراقبة بدء قصور الدرقية. قد يدوم التأثير الأعظمي لليود المشع ثلاثة أشهر. قد يحتاج في الحالات الوخيمة، لحصار مستقبلية بيتا الأدرينية ولدواء مضاد الدرقية (راجع الحاشية 1) لجعل المريض مرتاحاً خلال الانتظار؛ ويمكن حدوث ذلك عندما يستعمل اليود المشع لمعالجة المرمى المصابين بالتسمم الدرقي الناكس. يسبب التهاب الدرقية الإشعاعي النادر جداً إطلاقاً مفرطاً لهرمون وعاصفة درقية. قد يحتاج أحياناً لجرعات متكررة.

تشبه التأثيرات الضائرة لليود المشع التسمم باليود iodism السابق الذكر. يجب في حال حدوث جرعة مفرطة غير مقصودة، يجب إعطاء جرعات كبيرة من يوديد الوتاسيوم أو يوديد الصوديوم لمقاسمة قبط uptake اليود المشع من قبل الدرقية وتسريع الإفراغ بزيادة قلب turnover لليوديد (زيادة مدخول السوائل والمدر البولي كمساعد).

يمتاز اليود المشع بأن المعالجة به بسيطة ولا يرجح حدوث وفيات مباشرة ولكنه بطيء العمل ويصعب تقرير الجرعة التي تجعل المريض سوي الدرقية.

يصبح حوالي 20% من المرمى بعد السنة الأولى من المعالجة بحالة السواء الدرقي. يصبح بعد ذلك حوالي 5% مصابين بقصور الدرقية سويّاً، ربما لأن قدرة الخلايا الدرقية على الانقسام تلغى بصفة دائمة وبذلك يتوقف التجديد الخلوي renewal ceases. لذا يجب متابعه المرمى بعد المعالجة

مقبول الانجاز يجعلهم بحالة السواء الدرقي بأحد الأدوية المذكورة سابقاً مع مُحصر لمستقبل بيتا الأدرينية من أجل راحة المريض (راجع ما سبق) والمأمونية³ safety، يضاف اليوديد لمدة 7 - 10 أيام قبل العملية (ليس مباشرة) لإنفاص نوعية vascularity العدة غير المناسبة للجراحة.

يخضع المريض في الحالات الاسعافية، مُحصر مستقبل بيتا الأدرينية (مثل البروبرانولول كل ست ساعات مع معايرة الجرعة للتخلص من تسرع القلب) لمدة 4 أيام. يستمر ذلك خلال العملية وبعدها لمدة 7 - 10 أيام يجب أن يعطى أيضاً اليوديد كما سبق ذكره. أما الاختلاف الهام في الطريقة الثانية

اختيار المعالجة في فرط الدرقية

ثمة ثلاثة خطوط معالجة، لكل منها بعض الميزات والمساوئ:

- الأدوية المضادة للدرقية
- اليود المشع
- الجراحة، بعد التحضير كما يلي.

الأدوية المضادة للدرقية تفضل عموماً شريطة أن يكون الذراق صغيراً ومنتشراً. تفضل المعالجة الجراحية عندما يكون الذراق عقيدياً وكبيراً بدرجة كافية ليكون سحراً للشكوى وفي النكس عندما تسحب المعالجة الدوائية (تكون العقيدات مستقلة). لا تنقص هذه الأدوية حجم الدرقية؛ قد تمتلئ عند الحمل.

اليود المشع يستعمل على نحو شائع الآن عند المرضى البالغين في كل الأعمار؛ لكن ليس عند الحمل. إذ يصيب كلاً من الذراق المنتشر والعقدي. يصبح الذراق أصغر. يكون للرصد اللاحق لقصور الدرقية أساساً. تلائم هذه المعالجة أيضاً فرط الدرقية الناجم عن ورم عدي مفرد مغرط الوطيفة (عقيدة ساخنة)، وقد تستعمل الجرعات العالية عندما تكون بقية وظيفة الغدة مكونة بالعملية التنظيمية للارتجاع السليبي المؤلف.

الجراحة تُعد الخيار الثاني للتسليم الدرقي thyrotoxicosis. قد تستلزم في حال وجود انسداد في أوردة العنق أو الرغامى أو عندما يعتقد حدوثها في المستقبل، أو إذا كانت الدرقية تحتوي عقيدة غير محددة الطبيعة، أو عند الفتيان المصابين بتسمم درقية ناكس، فإن الجراحة هي الأفضل.

بالإضافة إلى المشع، ويحتاج معظمهم للمعالجة من أجل قصور الدرقية في النهاية. ولما كانت مثل هذه المتابعة لسنوات قد تفشل ولأن بدء قصور الدرقية قد يكون مخاتلاً insidious ولا يسهل تمييزه، لذلك يتعمد الأطباء إلى جعل المرضى قاصري الدرقية بالجرعة الأولى ويتفهمهم على استعمال المعالجة بالإعاضة التي تكون مأمونة وذات فعالية.

الاختطار Risks

تخلصت الخبرة الطبية من الخوف بأن اليود المشع يسبب سرطانة الدرقية، مما أدى لاستعماله عند المرضى في جميع الأعمار. ولكن جددت كارثة شيرنوبيل Chernobyl disaster الاهتمام حول تعرض الأطفال للخطر وسوف يكون من الحكمة ثانية تقييد المعالجة باليود المشع للبالغين. يجب أن لا تعالج النساء الحوامل باليود المشع بسبب عبوره المشيمة. ثمة اختطار نظري من التأثير المشوه لذا ينبغي للمريضات ألا يجبن لمدة 12 شهراً بعد المعالجة.

تستعمل الجرعات الكبيرة من اليود المشع من أجل سرطانة الدرقية أكثر من استعمالها لفرط الدرقية، ويزداد وقوع الايبصاص الدموي المتأخر عند هؤلاء المرضى. تتطلب معالجة سرطانة الدرقية تحمساً عالياً.

الاختبارات Tests

يمكن استعمال قبط اليود المشع لاختبار وظيفة الدرقية، على الرغم من اعتياد استعمال التكنيشيوم (العنصر التاسع والتسعون) Technethium، قد يستعمل التفرس Scanning لتحديد العقيدات nodules المفردة، ومن أجل التشخيص التفريقي لداء غريفز Graves عن التهابات الدرقية الأقل شيوعاً (مثل التهاب الدرقية المنسوب لـ كورفان de Quervain's thyroiditis). قد تسبب الحالة الأخيرة إطلاق الهرمون الدرقي الناجم عن صرر الحلية الجريبية ملامح سريرية وكيميائية بيولوجية لفرط الدرقية، ولكن تنقص من قبط ¹³¹I.

التحضير للجراحة

PREPARATION FOR SURGERY

قد يكون تحضير المصابين بفرط نشاط الدرقية للجراحة

³ يجب ألا تحري العملية لأي مريض يكون نبضة أثناء الراحة 90/دقيقة أو أعلى، ويجب عدم إعمال أو حدوث أي جرعة من مُحصر مستقبل بيتا الأدريني مما فيها الجرعة المأخوذة للسراحة. Toft A D et al 1978

فهو كون الغدة أصغر وسهلة التفتت، على الرغم من بقاء أنسجه المريض مفرطة الدرقية، وهي أساسية لتفادي توبة فرط الدرقية أو العاصفة الدرقية، ويتابع بمحصر للمستقبل الأدرينية كما ذكر قبل قليل دون إهمال أي جرعة مفرده من البروبرانولول كل ستة ساعات.

العاصفة الدرقية Thyroid storm

إن التوبة، أو العاصفة الدرقية، حالة إسعافية مهددة للحياة تنجم عن تحرير كميات كبيرة من الهرمون إلى الدوران. قلماً تحدث العاصفة الجراحية بالطرق العصرية لتحضير المصابين بفرط نشاط الدرقية للجراحة. وقد تحدث العاصفة الدرقية الطبية عند المرضى الذين لم يعالجوا أو عولجوا على نحو غير تام. قد تؤرث precipitated العاصفة الدرقية بالعدوى، الرشح، الإسعافات الجراحية، العمليات، التهاب الدرقية الإشعاعي، تسمم الدم الحاملي أو المخاض parturition. لابد من المعالجة الإسعافية للحفاظ على الحياة.

يجب إعطاء البروبرانولول مباشرة (داخل الوريد ببطء، 1 ميلي غرام/دقيقة حتى 10 ميلي غرام أعظمية، في الحالات الوحيدة، يُسق بالأتروبين 1 - 2 ميلي غرام داخل الوريد للوقاية من بطء القلب المفرط). يتطلب ذلك أيضاً إعطاء جرعات عالية من عامل مضاد للدرقية، ويفضل البروبيل ثيويوراسيل 300 - 400 ميلي غرام/4 ساعات، ويدخل أنبوب أنفي معدي أو بالمستقيم. يستعمل اليوديد لتثبيط أي إطلاق هرموني من الغدة (600 ميلي غرام - 1 غرام يوديد فمويًا في 24 ساعة الأولى) (راجع يوديد البوتاسيوم). تعطى جرعات كبيرة من المركبات القشرية الكظرية مثل الديكساميثازون 2 ميلي غرام كل 6 ساعات لتثبيط إطلاق الهرمون الدرقي من الغدة ولتثبيط تحويل T_4 المحيطي إلى T_3 . قد تعالج الاضطرابات العسية بالكلوبرومازين؛ ويعالج فرط الحرارة بالتبريد والأسبرين ويعالج فشل القلب بالطريق الاعتيادي.

جحوظ فرط الدرقية

Exophthalmos of hyperthyroidism

قد يتعلق السبب بالغلوبولين المناعي الذي يهاجم عضلات العين الخارجية والنسيج خلف المقنة. لا تساعد هنا الأدوية

المضادة للدرقية. ولا يكون إفراز TSH مسؤولاً (يكون مرتفعاً في فشل الغدة الدرقية الأولى ويكون الجحوظ هنا نادراً). يجب جعل المريض سوي الدرقية. تفهقر الحالات الخفيفة والمتوسطة تلقائياً. يعيد الدموع الاصطناعية (Hypromellose) عندما تكون الدموع الطبيعية والغمز blinking غير كافيين لصيانة ترليق القرنية. قد تساعد الجرعات المجموعية العالية، في بعض الحالات الوحيدة، من البريدنيزولون وحده أو بتوليفة مع كابت مناعة آخر (أزوثيوبرين Azothioprine). يمكن تحصيل تفهقر سريع للاعتلال العيني باستعمال مقرر من الإشعاع الحجاجي المنخفض الجرعة، وقد يأخذ ذلك مكان المعالجة الكابتة للمناعة. لابد في الحالات الإسعافية من تخفيف الضغط الحجاجي orbital بالجراحة.

معالجة فرط الدرقية دون السريري

Treatment of subclinical hypothyroidism

يستخدم هذا المصطلح أحياناً عند المرضى الذين يكون لديهم عيار T_4 و T_3 في البلازما طبيعياً ولكن مستويات TSH تكون غير قابلة للكشف. قد يترقى بعض هؤلاء المرضى إلى فرط الدرقية، مع ازدياد الرجفان الأذيني وتخلل العظم عند المسنين. يرجح ذلك أكثر عند المصابين بالدراق العقيدي. أما المعالجة فغير ضرورية فيما تبقى ولكن يجب القيام باحتبار وظيفة الدرقية كل ستة أشهر.

الأدوية المسببة لقصور الدرقية

Drugs that cause hypothyroidism

إضافة للأدوية المستعملة من أجل تأثيراتها المضادة للدرقية، يمكن أن تسبب المواد التالية قصور الدرقية وهي: الليثيوم (لمعالجة الهوس/ الاكتئاب)، الأميودارون (مضاد لاضطراب النظم القلبي)، حمض الباراميتو ساليسيليك PAS (لمعالجة السل)، الفينيل بوتازون (مضاد الرثية)، اليوديد (سبق ذكره)، أملاح الكوبالت (لمعالجة فقر الدم)، الريزورسينول Resorcinol (لمعالجة قرحات الساق)، تراجع هذه التأثيرات عموماً وهي قابلة للعكس بعد سحب الدواء.

بالستيرويدات وكابتات المناعة أو جرعة منخفضة من المعالجة الشعاعية. يمكن أن يتطلب الجعوظ جرعة إضافية ملحة لتخفيف الضغط.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTHER READING

- Cooper D S 2001 Subclinical hypothyroidism New England Journal of Medicine 345: 260-265
- Dayan C M 2001 Interpretation of thyroid function tests. Lancet 2001: 619-624
- Franklyn J A et al 1990 Thyroxine replacement treatment and osteoporosis. British Medical Journal 300: 693-694
- Lazarus J H 1997 Hyperthyroidism. Lancet 349: 339-343
- Lindsay R S, Toft A D 1997 Hypothyroidism. Lancet 349: 413-417
- Mandel S J et al 1990 Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. New England Journal of Medicine 323: 91-96
- Mazzaferri E L 1993 Management of a solitary thyroid nodule. New England Journal of Medicine 328: 553-559
- Pashke R, Ludgate M 1997 The thyrotropin receptor in thyroid diseases. New England Journal of Medicine 337: 1675-1681
- Surks M L, Sievert R 1995 Drug therapy: drugs and thyroid function. New England Journal of Medicine 333: 1688-1694
- Toft A D 1994 Thyroxine therapy. New England Journal of Medicine 331: 174-180
- Toft A D 2001 Subclinical hyperthyroidism. New England Journal of Medicine 345: 512-516
- Weetman A P 2000 Medical Progress: Graves' Disease. New England Journal of Medicine 343: 1236-1248

متنوعات (متفرقات) Miscellaneous

معالجة التهاب الدرقية

(التهاب الدرقية المنسوب لهاشيموتو hashimoto، التهاب الدرقية المنسوب لـ Quervanin). حيث يكون فرط الدرقية من ملاحظته، يُعالج بدواء محصر للمستقبلات بيتا الأدرينية. يجب عدم استعمال الأدوية المضادة للدرقية. عندما يحدث قصور الدرقية فإن المعالجة تكون بإعاضة الهرمون الدرقي thyroid hormone replacement.

الكالسيتونين Calcitonin: راجع الفصل 38.

المخلص

- يمكن أن يتسبب مرض المناعة الذاتية في الدرقية بفرط إنتاج هرمون الدرقية أو نقصه.
- يعالج قصور الدرقية بسهولة بإعطاء الليفوثيروكسين 50 - 200 ميكروغرام يوميا كل يوم. يحتاج هذا للاستمرار لمدة غير معينة.
- إن معالجة فرط الدرقية الناجم عن داء غريفز Graves إما لمدة 12 شهر مع الكريمازول أو البروبيل ثيويوراسيل أو بتشخيص مفرد بواسطة اليود المشع ¹³¹I. ليس لهذه الأدوية أي مكان عند حوالي 5 - 10% من المصابين بتسمم الدرقية الناجم عن ورم غدي سمي أو التهاب الدرقية دون الحاد.
- إن التاريخ الطبيعي لداء غريفز هو تناوب الهدأة والنكس. قد يحدث ترقى قصور الدرقية ولاسيما بعد المعالجة بوساطة ¹³¹I. يجب متابعة هؤلاء المرضى باستمرار. قد يتطلبوا معالجة بالإعاضة بالهرمون الدرقي.
- يجب معالجة الأشكال الخفيفة من المرض المعيني الدرقي

الهرمونات الوطائية، النخامية والجينية

Hypothalamic, pituitary and sex hormones

الممكن تخليق الهرمونات نفسها¹ وكذلك أيضاً مضاهياتها analogues ومناهضاتها antagonists. تزايدت لذلك إتاحة المواد المختلفة في انتقائيتها ومدة فعلها، وفعاليتها بطرق الإعطاء المختلفة.

يمكن أن تستعمل هذه الهرمونات، المضاهيات (نَاهَضَات agonists) والمناهضات في:

- تحليل الكمال الوظيفي functional integrity لأجهزة الضبط المتساوية
- الإعاضة الهرمونية في حالات العوز
- تعديل الخلل الوظيفي في الأجهزة المتساوية
- تبديل الوظيفة الطبيعية عندما تكون غير ملائمة، مثل منع الحمل.

يستمر نطاق اختصاص الغدد الصم بالازدياد بالمقدار والتعقيد وسوف يُعرض هنا فقط المحطط التمهيدي الملأ.

الهرمونات الوطائية والنخامية

Hypothalamic and pituitary hormones

الوطاء Hypothalamus: الهرمونات المطلقة للهرمون، الهرمونات المثبطة لإطلاق الهرمون، الغونادوريلين.

النخامية الأمامية Anterior pituitary: هرمون النمو،

المُلخَص

- الهرمونات الوطائية والنخامية (الأمامية والخلفية)
- الهرمونات الجنسية ومناهضاتها
- الأندروجينات
- مضادات الأندروجين
- الستيرويدات الابتنائية
- الإستروجينات
- مضادات الإستروجينات.
- البروجسترون والبروجستوجينات
- مضادات البروجسترون
- الدانازول
- تنظيم الخصوبة
- العقم
- منع الحمل بالألوية والهرمونات
- تطوير مانعات حمل جديدة
- الاضطرابات الحوضية
- عضل الرحم
- الإرضوت ومشتقاته
- الأوكسينوسين
- مرخيات الرحم
- البروستاغلاندينات
- الهرمونات، مضاهيات ومناهضات

عندما حُدِّدت البنية الطبيعية للهرمونات، الموضعية أو المجموعية (بما فيها الهرمونات المطلقة للهرمون)، أصبح من

¹ يمكن تخليق الهرمونات مباشرة في المختبر الكيميائي أو بعز الجينات (المورثات) الحديثة مائل المكروبات مثل الإشريكية القولونية *E. coli*. ب. تكنولوجيا الدنا DNA المأخوذ.

الهرمونات الموجهة للعدد التناسلية، الموجهة القشرية، الموجهة الدرقية.

الثخامية الخلفية Posterior pituitary: الغازوبرسين، الأوكسيتوسين.

الوطاء والثخامية الأمامية

Hypothalamus and anterior pituitary

تعد بعض العوامل ذات توافر تحاري مُقيد restricted. إن العمر النصفى للهرمونات العديدة السعيد والبروتينية السكرية المدرجة أدناه يتراوح بين 5 - 30 دقيقة؛ تُهضم إذا ما امتعت.

الهرمون المطلق لموجهة القشرة، الكورتيكوليرين Corti-cotrophin releasing hormone (CRH), corticoliberin

هو عديد ببتيد وطيائي له استعمال تشخيصي. يزيد من إفراز ACTH في داء كوشينغ الثانوي بسبب ورم غدي ثخامي مفرر لهرمون ACTH. ليس لهذا الهرمون استعمالات علاجية.

الموجهة القشرية، الهرمون الموجه لقشر الكظر Corti-cotrophin, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (راجع الفصل 34).

الهرمون المطلق للموجهة الدرقية، بروتيريلين Thyro-trophin releasing hormone (TRH) protirelin

ثلاثي الببتيد يتكون في الوطاء ويتحكم بتركيز T_4 و T_3 البلازما الحر. جرى تخليقه واستعماله في التشخيص لاختبار قدرة الثخامية على إطلاق الهرمون المنبه الدرقى (TSH)، أي لتقرير ما إذا كان قصور الدرقية ناجماً عن فشل الغدة الدرقية الأولى أو الثانوي لمرض بالغدة الثخامية أو بسبب آفة في الوطاء. يمتلك TRH فاعلية كعامل مطلق للبرولاكتين أيضاً.

الهرمون المنبه للدرق (TSH) الموجهة الدرقية Thyroid

stimulating hormone (TSH) thyrotrophin، هو بروتين سكري يتشكل في الثخامية الأمامية، يضبط تخليق الهرمون الدرقى وإطلاقه من الغدة، ويضبط أيضاً قبط اليوديد. تقوم الهرمونات الدرقية بفعل الارتجاع السلبي على كل من TRH المفرز من الوطاء وعلى TSH المفرز من الثخامية.

تسبب الأدوية المضادة للدرق من خلال إنقاصها إنتاج الهرمون الدرقى، ازيادة تشكل TSH الذي يعد السبب في ضخامة الدرق الذي يحدث أحياناً خلال المعالجة بدواء مضاد للدرقية. ينظم كل من الهرمون المطلق لهرمون النمو (GHRH) والسوماتوستاتين إفراز هرمون النمو.

السيرموريلين Sermorelin هو مضاهي للهرمون المطلق لهرمون النمو الوطيائي (سوماتوريلين Somatorelin)؛ يستعمل في الاختبار التشخيصي لإفراز هرمون النمو من الثخامية.

سوماتوستاتين، الهرمون المثبط لإطلاق هرمون النمو Somatostatin, growth hormone release inhibiting hormone يوجد أيضاً في أجزاء أخرى من الدماغ بالإضافة للوطاء، وفي بعض الأنسجة المحيطة مثل البنكرياس، المعدة. بالإضافة إلى فعله الذي يدل عليه اسمه فهو يثبط إفراز الموجهة الدرقية، الأنسولين، الغاسترين والسيروتونين.

أوكريوتيد Octreotide هو مضاهي تخليقي للسوماتوستاتين يمتلك فعلاً أطول (العمر النصفى 1.5 ساعة). لانكريوتيد Lancreotide أطول فعلاً، ويعطى فقط مرتين شهرياً. تتضمن استعمالاته معالجة العرطلة (ضخامة النهايات)، الأورام السرطانية (المفرزة للسيروتونين) وأورام أخرى نادرة في السيل الهضمي. يستعمل الأوكريوتيد دون ترخيص لإلغاء نزوف الدوالي (راجع الفصل 33). يستعمل السوماتوستاتين الموسوم شعاعياً radiolabelled لتحديد النقال من الأورام العصبية الصماوية التي غالباً ما تحمل مستقبلات للسوماتوستاتين.

الموجهة الجسدية، هرمون النمو (جينوتروپين، هيوماتروب) Somatotropin, growth hormone (Genotropin Huma-

trope): هو شكل مخلق بيولوجياً (191 حمضاً أمينياً) من هرمون النمو المحضر بطريقة الدنا DNA للماشوب تكنولوجياً، مثل سوماتريم Somatrem. كان هرمون النمو الطبيعي يستحصل من جثث الموتى، لم يعد ذلك مستعملاً بسبب اختطار انتقال داء كروتزفيلد-ياكوب (الاغتلال الدماغى) الفيروسي (الإسفنجي) Creutzfeldt-Jakob disease، هو

Gonadorelin: gonadotrophin releasing hormone (GnRH) يُطلق الغونادوريلين الهرمون الملوتن (LH) والهرمون المنبه للخصية (FSH). ويختصر LH-FSH-RH كاملاً ولكنه يمثل LH-RH، أو GnRH. يستعمل في تقييم وظيفة الغدة النخامية. يُعرض إعطاؤه النبضي المُقطع intermittent pulsatile على إفراز مُوجَّه الغُدَّة النَّاسِيَّة (LH و FSH) ويستعمل في معالجة العقم. ولكن يخضع استعماله المستمر على تسرع المُقاوِمة tachyphylaxis الناجمة عن التنظيم النازل down regulation للمستقبلات؛ فينقص مثلاً من إطلاق مُوجَّه الغُدَّة النَّاسِيَّة والإفرازات الغُدَّة النَّاسِيَّة. تستعمل المُضاهات المديدة المفعول مثل البوزيريلين buserelin، الغوسيريلين goserelin، النافاريلين nafarelin، deslorelin وليوبروريلين Leuprorelin لكبت إفراز الأندروجين في حال سرطانة البروستاتا. تتضمن الاستعمالات الأخرى انبعاث بطانة الرحم edometriosis، البلوغ المبكر ومنع الحمل. تعطى جميع هذه الأدوية عن طريق الحقن العضلي أو داخل الأنف. يجب أن تستعمل من قبل اختصاصي علم الغُدَّة الصم، اختصاصي الأورام أو أطباء الأمراض النسائية.

الهرمون المنبه للخصية (FSH) Follicle stimulating hormone ينبه تطور البويض والنطاف. يَحَصَّرُ من أُول النساء ما بعد الإياس؛ أما المينوتروبين menotrophin (بيرغونال Pergonal) فيحتوي أيضاً كمية قليلة من الهرمون الملوتن (LH)، وإن اليوروفوليتروفين (urofollitrophin) (Metrodin) هو فقط FSH. يستعمل عند الإناث والذكور المصابين بالعقم الناجم عن قصور النخامية.

مُوجَّه الغُدَّة النَّاسِيَّة المشيمائية (مُوجَّه الغُدَّة النَّاسِيَّة المشيمائية البشرية) Chorionic gonadotrophin (human chorionic gonadotrophin: HCG): تفرز من المشيمة وتستحصل من أُول النساء الحوامل. ينحصر فعلها المسيطر على الهرمون الملوتن LH (الهرمون المنبه للخلايا الخلاقية) الذي يُحرص على إنتاج البروجسترون من الجسم الأصفر، ويُعرض عند الذكور على إنتاج التستوستيرون. تُستعمل في قصور النخامية اللاإباضي وفي حالات العقم الأخرى عند

عدوى محيطة بالبريون Prion (جزئيات بروتينية تسبب العدوى). يطال هرمون النمو بفعله العديد من الأعضاء ويتيح الببتيدات (سوماتوميديين Somatomedin) التي تسبب ازدياد نمو العصبلات، العظم والأسجة الأخرى، مثل تخليق البروتين، وزيادة حجم الخلايا وعددها.

يستعمل عند الأطفال المصابين بعوز هرمون النمو، عندما تكون المشاشات العظمية ما تزال مفتوحة، للوقاية من القزامة dwarfism ويوفر نمواً طبيعياً. ثمة تضارب في استعماله لاحتثاق قصر القامة لأسباب اجتماعية، ويصعب بالتأكيد تبرير إنفاق ~15,000 جنيه إسترليني (~20,000 دولار) سويلاً على استعماله. يجب أن تكون المعالجة هرمون النمو محدودة بالعبادة الاختصاصية.

يصعب استعمال هرمون النمو عند البالغين المصابين بعوز. تحسن المعالجة إنجاز التمارين وتزيد من كتلة الجسم الغش Lean body mass. قد يحسّ إجمالاً جَوْدَة الحياة quality of life. يجب أن تغلب الميزات الممكن إدراكها على تكلفة عدة آلاف من الجنيهات في العام. ثمة حاجة لإجراء دراسات سريرية كبيرة، ومطولة وتفصيلية قبل استعمال هرمون النمو لتحسين جَوْدَة الحياة عند الأشخاص المسنين الأصحاء. ظهرت أيضاً احتمالات سوء استعمال الدواء، عندما يستعمل لتكوين أشخاص رياصيين "متفوقين". يمتد هرمون النمو أيضاً قدرة في تعجيل التئام الجروح ولكنه لم يرخص بعد لهذا الاستطباب عند الأطفال المصابين بحرق جلدية كبيرة².

في العرلة (صخامة النهايات) acromegally، يسبب فرط هرمون النمو السكري، فرط ضغط الدم والتهاب المفصل. تريد الخالان السامتان من معدل الوفيات القلبية الرعائية بمعدل الضعفين. إن الجراحة هي المعالجة المفضلة. ينقص إفراز هرمون النمو بإعطاء الأوكريوتيد ومضاهات السوماتوستاتين الأخرى وبدرجة أقل البروموكريتين.

الغونادوريلين: الهرمون المطلق لمُوجَّه الغُدَّة النَّاسِيَّة

هرمونات النخامية الخلفية ومضاهياتها

Posterior pituitary hormones and analogues

الفازوبرسين: الهرمون المضاد لإفراز البول

Vasopressin: antidiuretic hormone (ADH)

الفازوبرسين هو ببتيد تساعي nonapeptide (عمره النصفي 20 دقيقة) يمتلك زوجاً مفصلاً من المستقبلات المستهدفة المقترنة مع البروتين - G ذات مسؤولية عن دورين إثنين. تَقترن مُستقبلة V_1 في الخلايا العضلية الملساء الوعائية مع دخول أيون الكالسيوم Calcium ion entry. لا تنبه هذه المُستقبلة عادةً بالتركيز الفيزيولوجية للهرمون. تَقترن مُستقبلة V_2 مع حلقة الأدينيليل Adenylyl cyclase، وتنظم فتح الأتية المائية aquaporin في خلايا الأنوب الجامع الكلوي.

يسبب إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول بأي ازدياد لضغط الدم التناضحي Osmotic pressure الذي يزود الوطاء ويتنبه كذلك ببعض الأدوية ولا سيما النيكوتين nicotin. يتبط إفرازه بانخفاض ضغط الدم التناضحي والكحول.

يسبب الفازوبرسين بالجرعات غير الفيزيولوجية الكبيرة (معالجة دوائية) تقلصاً في جميع العضلات الملساء، يرفع بذلك ضغط الدم ويسبب مفصلاً معوياً. يقدم التأثير المنبه للعضلات الملساء مثلاً عن تسرع المقاومة Tachyphylaxis (تواتر تكرر الجرعات يسبب أثراً مترياً أقل). لا يعد الفازوبرسين فقط غير كفؤ عندما يستعمل لرفع ضغط الدم، بل يشكل خطراً، بإحداثه تضيقاً في الشرايين التاجية Coronary arteries والموت المفاجئ بعد استعماله.

تستعمل من أجل البوالة التفهية النخامية المعالجة بالإعاضة بالديزوموبرسين وهو المصاهي ذي الفعل الأطول.

ديزوموبرسين Desmopressin

يمتلك الديزوموبرسين (ديس-أمينو - D - أرجينين فازوبرسين) (DDAVP) ميزتين أساسيتين هما: تأثير مضيق للأوعية مُحفّض لدرجة كبيرة، ومدة الفعل بالتستيل الأنفي nasal instillation، البخاخ أو بالحقن داخل الجلد، هي - 20 ساعة (العمر النصفي 75 دقيقة)، ولذا يستعمل مرة أو

الجنسين (لا يحصر الهرمون الملوتن على النساء فقط على الرغم من اسمه). تُستعمل أيضاً في استغناء الخصية عند الأولاد قبل البلوغ (6 سنوات من العمر؛ إذا فشل إنزال الخصية فهناك زمن لإجراء الجراحة قبل البلوغ لتعظيم فرصة الحصول على خصية كاملة الوظيفة). قد تَوَثَّ أيضاً البلوغ عند الذكور في حال تأخره.

البرولاكتين Prolactin يفرز من الخلايا الموجهة للبنية Lactotroph cells من الغدة النخامية الأمامية. يضبط من قبل العامل المنبسط للبرولاكتين الوطائي التوتري (PIF)، يمكن أن يعاكس الدوبامين العامل المطلق للبرولاكتين (PRF) عند الرجال والنساء على حدٍ سواء، وعلى الرغم من اسمه فهو يؤثر في العديد من الوظائف البيولوجية (التي يبلغ عددها 80)، ليست جميعها ذات أهمية فيزيولوجية. يضبط إفراز البرولاكتين بواسطة السيل الدوباميني المثبط. قد ينجم فرط برولاكتين الدم عن الأدوية (ذات الأفعال المضادة للدوبامين مثل الميتوكلوبراميد metaclopramide)، قصور الدرقية أو الغدومات أي الأورام الغدية المفرزة للبرولاكتين. أما المعالجة الطبية فهي إعطاء البروموكريبتين Bromocriptine 2.5 - 20 ميلي غرام يومياً (بجرعات مقسمة)، كابرعولين Cabergoline 500 ميكروغرام إلى 2 غرام أسبوعياً أو غويباغوليد quinagolide 25 - 150 ميكروغرام وقت النوم.

قصور النخامية HYPOPITUITARISM

يوجد في قصور النخامية عوز جرثي أو تام في الإفراز الهرموني من الفص الأمامي للنخامية. قد تنقص هرمونات النخامة الخلفية في العديد من الحالات (راجع أدناه)، مثل الأورام التي تخرب الغدة النخامية. قد يعاني المصابون بقصور النخامية من الغيبوبة لذا توجّه المعالجة في هذه الحالة نحو قصور الكظر الحاد الوحيم. تُعد المعالجة الصائفة (المستنبة) مطلوبة باستعمال الهيدروكورتيزون، التيروكسين، الأوسترايول، البروجستيرون (عند النساء) والتستوستيرون (عند الرجال). راجع أعلاه من أجل هرمون النمو.

العقم Infertility: راجع أدناه.

المعالجة بإعاضة الديزموبرسين -Desmopressin replace

ment therapy تُعد الخيار الأول. تمتلك اللدرات الثيازيدية (والكلورثاليدون) أيضاً تأثيراً تناقضياً مضاداً لإدرار البول في البوالة التَفَهَّة. لا يحسم ذلك عن نفاذ الصوديوم ويوحى بحقيقة وجود تأثير غير مدر لبول nondiuretic للثيازيد الديازوكسيد. قد يكون التبدلات في النيبب الدائسي مسؤولة عن زيادة عود الامتصاص وعن نقص وصول الصوديوم والماء إلى النيبب القاصي، لكن تبقى الآلية غير واضحة تماماً. قد تستفيد بعض الحالات الكلوية المنشأ، التي لا تستجيب إلى الهرمون المضاد لإدرار البول، من أحد مركبات الثيازيد thiazide.

كلوروبروباميد Chlorpropamide يمتلك الكلوروبروباميد (وليس مركبات السلفونيل يوريا الأخرى) والكربامازيبين فعالية حرية في البوالة التَفَهَّة DI النُخَامِيَّة، أي يبقى بعض إنتاج الهرمون طبيعي، لأهمها يعملان على الكلية بتقوية فعالية الفازوبرسين في النيبب الكلوي. قد يحدث نقص سكر الدم باستعمال الكلوروبروباميد.

يتضح أن جميع هذه الأدوية قد تسبب صعوبات ناجمة عن الأفعال غير المرغوبة الأخرى لها، وليس هناك أي دواء منها يعدُّ خياراً أولياً في هذا المرض.

متلازمة إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول غير المُلائم

SYNDROME OF INAPPROPRIATE ANTIDIURETIC HORMONE SECRETION (SIADH)

يستطيع العديد من الأورام، مثل سرطان الخلايا الشفوانية الرئوية، اصطناع الفازوبرسين، وهي لا تخضع بالطبع إلى آليات الاستتباب homeostatic الطبيعي. تحدث متلازمة إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول غير المُلائم SIADH أيضاً في بعض اضطرابات الجهاز العصبي المركزي والتنفسي (عدوى infection). يتيح تخفيف نقص صوديوم الدم Dilutional hyponatraemia مثلاً بانخفاض صوديوم البلازما مع أسمولية Osmolality بلازمية منخفضة وأسمولية بولية عالية. عندما

مرتين في اليوم، على نحو ملائم عدد المصابين بالبول الناكس المتواتر خلال ساعات الامسيقاظ ويتوقع أن يحضي المريض أيضاً نومه في السرير ليلاً على نحو مستمر. تساوي الجرعة اليومية عند البالغين 10 - 20 ميكروغرام وتعطى داخل الأنف. تعادل الجرعة عند الأطفال حوالي نصف جرعة البالغين. التواتر البيولوجي للديزموبرسين DDAVP المعطى داخل الأنف هو 10%. والبيتيد الوحيد أيضاً المتاح كمنحضر فموي حالياً، ولكن توافره البيولوجي Bioavailability حوالي 1%. توصف أقراص DDAVP على نحو أولي بمقدار 600 - 300 ميكروغرام يومياً مقسمة على جرعات ثلاث. إن نقص صوديوم الدم هو المضاعفة الرئيسية للديزموبرسين التي يمكن الوقاية منها بالسماح للمريض أن يطور بعض البول لفترة قصيرة كل أسبوع. قد تنقص متطلبات DDAVP أثناء وجود علة داغلة Intercurrent illness.

لا تستجيب البوالة التَفَهَّة الكلوية المنشأ، كما هو متوقع، للهرمون المضاد لإدرار البول.

يستعمل الفازوبرسين في نرف دوالي المريء الناجمة عن تشمع الكبد، للاستفادة من تأثيره المضيق للأوعية (Terlipressin، طليعة دوائية للفازوبرسين) راجع الفصل 33. يمكن أن يُعزز الديزموبرسين في الهيموفيليا (الساور) التركيز الدموي للعامل VIII. يستعمل الفليبريسين Felypressin كمصيق للأوعية مع مبيح موضعي.

البوالة التَفَهَّة: عَوَز الفازوبرسين

DIABETES INSIPIDUS: VASOPRESSIN DEFICIENCY

قد تنجم البوالة التَفَهَّة DI إما عن أسباب نخامية أو كلوية. قد تنجم البوالة التَفَهَّة بالرضح، الأورام، السرطان أو الاحتشاء. ثمة أسباب كثيرة للبوالة التَفَهَّة الكلوية المنشأ تتضمن الأدوية (الليثيوم Lithium، وديميكلوسيكالين Demeclocycline) وأدواء عديدة تؤثر في لب الكلية. لقد سمحت متواليّة الدنا (DNA sequencing) المُحدّقة Preceptor والأقية المائية aquaporins باستعراف الطفرات identification mutations التي تسبب البوالة التَفَهَّة خلقية.

agonist أو كُناهضة antagonist. إن محصلة هذه التأثيرات معقدة وسوف تشاهد في الوصف الآسي.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS

تقتص الهرمونات الجنسية الستيرويدية من خلال الجلد (يحتاج عمال المصانع ملابس مُحصنة Protective clothing) والأعضاء بدرجة جيدة. يخضع أغلبها إلى تعطيل شامل بالاستقلاب الكبدي (ما يعطى منها فموياً يكون غير فعال أو يتطلب جرعات كبيرة جداً بحيث تسمح لكمية كبيرة أن تعبر الكبد وتصل إلى الدوران الجموعي Systemic circulation). تخضع الهرمونات الجنسية لإعادة الدوران المعوي الكبدي، لاسيما الإستروجين، وربما ينقطع ذلك بالإسهال الرحيح ليسبب فقدان النجاعة loss of efficacy. فمة بعض المضاهئات غير الستيرويدية التي تستقلب ببطء أكبر. تستخدم مستحضرات (المدخرات depot) ذات الإطلاق المستمر sustained release. تُحمل الهرمونات في الدم مرتبطة ارتباطاً شاملاً مع الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي. يتعلق العمر النصفى البلازمي عموماً مع مدة الفعل الخلوي، الذي يُضمّن في جداول تقدير الجرعات المخبّدة recommended dosage schedules.

الأندروجينات Androgens

التستوستيرون هو أندروجن طبيعي يفرز من الخلايا الخلالية interstitial cells في الخصية، وهو ضروري للإنباط spermatogenesis الطبيعي، من أجل تطور المميزات الجنسية الثانوية الذكرية، ومن أجل نمو الجهاز الجنسي عند البالغ. يتحول يتفاعل الهيدروكسيل hydroxylation إلى ثنائي هيدروتستوستيرون dihydrotestosterone.

يزداد ابتناء البروتين بالأندروجينات، فمثلاً يريد الأندروجين نسبة البروتين المتوضع في النسيج، لاسيما العضلات (زيادة القوة المشتركة مع التدريب). يتعزّر نمو العظم ولكن يتسرع معدل غلق المشاش epiphyses، أيضاً مسبباً القامة القصيرة short stature في حالات البلوغ المبكر أو الجرعة

يصل صوديوم البلازما إلى 120 ميلي مول/لتر يجب أن تكون المعالجة بتقييد restriction السوائل (أقل من 500 ميلي ل/ر/يوم). توجه المعالجة بصفة أساسية نحو الاضطراب المستبطن المرافق. قد تكون المعالجة الكيميائية للورم المسبب أو معالجة العدوى المعالجة أكثر فعالية. يُعد الديميكولوسيكليين Demeclo-cycline، الذي يثبط فعل الغازوبرسين الكلوي، مفيداً في تسريب الملح المساوي التوتر أو المفرط التوتر ويجب أن يدخّر للطوارئ الملحة، المشاركة مع الدهول، مع توخي الحذر الشديد. يجب اجتناب التصحيح السريع لنقص صوديوم الدم بسبب اختطار تحلل الميالين الجسري Pontine myelinolysis؛ يجب أن لا يزيد معدل التصحيح عن 12 ميلي مول/لتر في 24 ساعة.

الأوكسيتوسين Oxytocin: راجع أدناه.

الهرمونات الجنسية (الغدية التناسلية)

ومناهضاتها: الهرمونات الستيرويدية

Sex (gonadal) hormones and antagonists: steroid hormones

مُسْتَقْبَلَاتُ الهرمون الستيرويدي Steroid hormone receptors (الستيرويدات الغدية التناسلية والفَشْرِيَّة الكظرية) هي بروتينات معقدة داخل الخلية المسهلة Target cell. تعمل الستيرويدات على الفودية والارتباط والإفناء Translocates داخل نواة الخلية، التي تشكل المقر الرئيسي للفعل إذ تُخلق Synthesis الرنا/بروتين (RNA/protein). إن المركبات التي مشعل المُسْتَقْبَلُ دون أن تسبب الإفناء داخل النواة أو عياض replenishment المُسْتَقْبَلَاتُ تفعل كمناهضات، ومثال ذلك: السبيرونولاكتون spironolactone تجاه الألدوستيرون، والسيروترون cyproterone تجاه الأندروجينات، والكلوميفين clomiphene تجاه الإستروجينات.

الانتقائية Selectivity. يُعد العديد من المضاهئات التحليلية التي صنفت، مثل الأندروجين، الستيرويد الابتنائي، البروجستوجين، غير انتقائية وترتبط بأنماط عديدة من المُسْتَقْبَلِ كناهضة agonist، كناهضة جزئية partial

المفرطة من الأندروجين في سياق معالجة الأطفال المصابين بقصور الغُدَّة التَّناسُليَّة.

دواعي استعمال (استطبابات) المعالجة بالأندروجين

INDICATIONS FOR ANDROGENS THERAPY

يُعَدُّ القصور الخصوي الاستطباب الرئيسي الذي يُمكن أن يكون وُلِيًّا أو ثانوياً (ناجم عن نقص مُوجَّهَات الغُدَّة التَّناسُليَّة التَّحَامِيَّة Pituitary gonadotrophins). إنَّ إعاضة الأندروجين ضرورية غالباً في كلا الحالتين.

من المؤسف، أنه لا يمكن معالجة العقم بالأندروجين، على الرغم من أن نقص الشبق وفقدان الميزات الجنسيَّة الثانوية يمكن أن يتحسناً كثيراً. يساعد الدواء أيضاً في العانة imptence إذا كانت بسبب قصور غدي تناسلي، لكنه لا يفيد عندما يكون السبب نفسياً (الذي غالباً ما يشكل سبب الحالة).

لا تزال الأندروجينات المانعة للحمل الذكورية تخضع للتجربة، وهي تثبط إنتاج مُوجَّهَات الغُدَّة التَّناسُليَّة التَّحَامِيَّة وتُثبِّت فعلاً خصوياً مباشراً.

إذا أعطي الأندروجين لولد boy مصاب بتأخر البلوغ، فسوف تحدث زيادة النمو والتطور الجنسي. مثل هذه المعالجة ليست مستطبة عادة حتى سن 16 عاماً إذ قد يكون السبب هو تأخر طبيعي في إفراز الغدة التَّحَامِيَّة وقد يحدث التطور الطبيعي بعد ذلك.

ربما يضعف تدرك Degradation الإستروجينات في الكبد عند المصابين بتشمع الكبد، مما يؤدي إلى زيادة التراكيز الدموي للإستروجين مع الاستئناس Feminisation؛ قد تساعد الأندروجينات هؤلاء المرضى. ربما توقف الحكمة الناجمة عن الانسداد الصفراوي. قد تساعد الأندروجينات أيضاً في بعض حالات فقر الدم الناجم عن قصور نقي العظم. إنَّ الإستروجينات قليلة الاستعمال الآن في سرطان الثدي النقيلي بسبب تأثيرات الترجيل virilising.

المستحضرات واختيار الأندروجينات

PREPARATIONS AND CHOICE OF ANDROGENS

• التستوستيرون Testosterone المعطى فموياً يخضع

لاستقلاب كبدي شامل بالمرور الأول First - pass metabolism ولذا تكون الغرسة implaned أكثر نجاساً، لكن استبدل بعد ذلك بإسترات التستوستيرون، مثل اينثات enanthate. التي يمكن إعطاؤها فموياً أو على شكل حُقنة مَذْحِرِيَّة depot injection، لا تسبب هذه الإسترات إصابة كبدية. تُعد اللطخات الجلدية skin patches موفرة.

• الميستيرون Mesterolone مُجهز للمعالجة الفموية؛ يستطيع بينته الجزئية أن يثبط على نحو قليل إفراز مُوجَّهَات الغُدَّة التَّناسُليَّة التَّحَامِيَّة بالارتجاع الوطائي ولا يسبب إصابة كبدية (راجع أدناه).

• راجع الستيرويدات الابتنائية، الدانازول Danazol.

التأثيرات الضائرة ADVERSE EFFECTS

تتضمن التأثيرات الضائرة الرئيسية تلك المتوقعة من الهرمون الجنسي الذكري (تثبيط الإنتاج الوطائي التَّحَامِي مُوجَّهَات الغُدَّة التَّناسُليَّة gonadotrophin)؛ قد يؤدي ازدياد الشبق Libido إلى نشاط جنسي غير مرغوب، لاسيما عند المرضى غير المستقرين عقلياً، ومن الواضح أن الاسترجال virilisation غير مرغوب عند معظم النساء. تمتلك الأندروجينات صفة الملح الضعيف ونشاطاً مُسْتَبِقِيًّا للماء، ليس له أهمية من الناحية السريرية غالباً. يمكن أن تحدث إصابة كبدية قابلة للعكس (ركودة صفراوية)، لاسيما بمشتقات 17 ألفا ألكيل (ايثيل استرينول، ستانوزول، دانازول، أوكسي ميثلون)؛ يجب اجتناب هذه العوامل في الداء الكبدي.

تُعد تأثيرات الأندروجينات على شحميات الدم مُعَقَّدة ومتغيرة، وربما يكون هذا التوازن من المساوي.

أما إعطاء الأندروجين للمصابين بداء خبيث في العظم قد يتبعه فرط كالسيوم الدم. تستعمل الأندروجينات الأقل إحداثاً للاسترجال لتعزيز الابتداء وسوف تناقش فيما بعد.

مُضَادَات الأندروجين (مُناهضات الأندروجين)

Antiandrogens (androgen antagonists)

يمكن أن تُعَدَّ الإستروجينات والبروجستروجات ببساطة

كمناهضات فيزيولوجية Physiological antagonists للأندروجينات. لقد صُعب مركبات مُنافس التقائياً مُستقبَلات الأندروجين.

سيبروتيرون Cyproterone

السيبروتيرون هو مشتق بروجستيروني؛ ينتج عن موافقة نشاطات واختلافات بنيت ما يلي:

- منافسة التستوستيرون على مُستقبَلاته في الأعضاء المحيطية المستهدفة (لكن لا يُسبب الاستثناات feminisation كما في الإستروجينات)؛ يُنقص من الإنطاف spermatogenesis إلى مستوى فقد النطاف azoospermia (هذا التأثير قابل للعكس بعد 4 أشهر من إيقاف تناول الدواء)؛ يحدث شذوذ في النطاف خلال المعالجة.

- منافسة التستوستيرون في الجهاز العصبي المركزي، التي تنقص من الدافع والأفكار الجنسيّة، وتُسبب العانة impotence.

- يمتلك بعض الفعالية البروجسترونية الناهضة للمُستقبَلات الوطائية، ينبط بذلك إفراز مُوجّهة الغدة التثامسيّة، التي تنبط أيضاً إنتاج الأندروجين الخصوي.

الاستعمالات Uses. يستعمل السيبروتيرون لإنقاص فرط الرغبة الجنسيّة عند الذكور وفي سرطان البروستاتة والرب (كثرة الشعر hirsutism) الوخيم الأنثوي. يستخدم للغاية الأخيرة (الرب) تركيبة مؤلفة من السيبروتيرون مع الإيثينيل استراديول (Dianette) ethinylestradiol بالإضافة إلى استخدامه في الثد الوخيم severe acne عند النساء³؛ يؤثر هذا المستحضر كمانع حمل فموي ولكنه غير مرخص في المملكة

المتحدة UK، ويجب ألا يستخدم على نحو رئيسي لهذه الغاية. ببساطة، يطرح الاستعمال المديد لهذا الدواء مسائل طبية وأخلاقية medical and ethical problems، لذا يصح أثناء تدبير فرط الرغبة الجنسيّة الحصول على موافقة مكتوبة مستترة بوجود شهود Witnessed written consent.

يسبب السيبروتيرون ورماً كبدياً عند الجرذان.

يُعد غير مناسب كمانع حمل ذكري (راجع الأفعال السابقة).

الفلوتاميد والبيكالوتاميد Flutamide and bicalutamide

هي مضادات أندروجينية لا ستيرويدية متاحة للاستعمال مع الغونادورلين gonadorelins (مثل غوزرلين goserelin) في معالجة سرطانة البروستاتة Prostatic carcinoma. الفيناستريد Finasteride (الفصل 26)، الذي يثبط تحول التستوستيرون إلى الديهيدروتسترون، يمتلك نشاطاً موضعياً مضاداً للأندروجين في الأنسجة التي يكون فيها الديهيدروتسترون هو الأندروجين الرئيسي؛ مما جعله دواءً مفيداً في معالجة ضخامة البروستاتة السليمة benign prostatic hypertrophy.

السيرونولاكسون Spironolactone (الفصل 26) يمتلك أيضاً نشاطاً مضاداً أندروجينياً وربما يساعد في الرب hirsutism عند النساء. قد يتناقص إفراز الأندروجين بالاستعمال المستمر للغونادورلين gonadorelin الذي يضاهي LH-RH.

الكيتوكونازول Ketoconazole (مضاد فطريات) يتدخل في تخليق الأندروجين والستيرويد القشري وربما يستعمل في سرطانة البروستاتة.

الستيرويدات الابتنائية Anabolic steroids

(راجع أيضاً أعلاه).

تعد الأندروجينات عوامل ابتنائية بروتينية فعالة، لكن استعمالها لهذه الغاية محدود بمقدار الاسترجال virilisation الذي يمكن أن تتحمله النساء. توجهت المحاولات لفصل الفعل الابتنائي عن فعل الأندروجين وقد لاقت نجاحاً جزئياً وتمتلك

³ يمكن محاولة بياض المشكلات الفردية تماماً. وصِف لامرأة عمرها 26 عاماً لديها رب وخيم في الوجه (كثرة شعر) السيبروتيرون Cyproterone من اليوم الخامس إلى الخامس عشر من دورة الحيض ذكرت بعد أربعة أشهر لطلبها بأن صديقها الذكر روت ويل Rottweiler لم يتركها وحدها وحاول تكراراً أن يمارس معها mount خلال هذه الأيام العشرة من كل شهر، فشكت المربة بذلك على المراقبة على Rottweiler وفقدان شعرها بامتلاكها صفات الكلب المحصي (Cotterill J A dog castrated 1992 Lancet 340. 986).

من المظاهر المبكرة للترجيل، (راجع أيضاً التأثيرات الضائرة للأندروجينات والأدوية والرياضة).
تمتلك الإستروجينات تأثيراً ابثنائياً معتدلاً فقط.

الإعطاء Administration يجب أن يكون الإعطاء متقطعاً عموماً في مساق علاجي 3 - 12 أسبوعاً مع فواصل شبيهة، لإنقاص حدوث التأثيرات غير المرغوبة ولاسيما الإصابة الكبدية.

يعدّ الاختيار قليلاً بين الأدوية الرئيسية المتاحة، الناندولون nandrolone (ديورابولين Duraboline) (يعطى عضلياً مرة واحدة أسبوعياً) والستانوزولول stanozolol (ستروما stromba) (فموي)، ما عدا ذلك فإن المستحضر الأخير يمنع استعماله في الداء الكبدية.

الإستروجينات Oestrogens

يعدّ الإسترون والإستراديول من الإستروجينات الطبيعية. إن الإستروجينات مسؤولة عن التطور الطبيعي للسبيل التناسلي الأنثوي، الفدي والميزات الجنسية الثانوية. إن زيادة النمو عند البلوغ علامة أقل وضوحاً عند الإناث مما هي عند الذكور، ربما بسبب أن الإستروجينات تملك فعلاً ابثنائياً بروتينياً أقل من الأندروجينات على الرغم من فعاليتها في تعزيز انغلاق المشاش epiphyses العظمي.

يجب أن تبقى تراكيز الإستروجين الدموية أعلى من المستويات الحدية لصيانة كلاً من الطور التكاثري والطور الإفرازي (مع البروجسترون) لبطانة الرحم. لا تقوم بطانة الرحم بصيانة الجريان السري الرحمي عندما تتناقص مستويات الإستروجين لمستويات منخفضة جداً. لذا يمكن إيقاف النزف الرحمي مؤقتاً بإعطاء جرعات كبيرة من الإستروجينات وقد يبدأ النزف الرحمي نتيجة الانسحاب المفاجئ (نزف سحب الإستروجين oestrogen-withdrawal bleeding). قد يحدث النزف على الرغم من تراكيز الإستروجين الدموية العالية الناجمة عن إعطاء جرعات كبيرة لمدة طويلة، نتيجة للاحتشابات في بطانة الرحم المتضخمة. إنّ الإستروجينات ضرورية لصيانة الحمل الطبيعي ولتفريط تنسج

جميع الستيرويدات الابتنائية تأثيرات أندروجينية. استعملت في معالجته لتحل العظم osteoporosis عند النساء ولكن لم تعد مفضلة لهذه الغاية.

قد تُفرج حكة itching الانسداد الصفراوي المزمن باستعمال ستانوزولول stanozolol 5 - 15 ملغ في اليوم. لكن يبقى هناك اختطار من زيادة درجة البرقان (راجع الفصل 33).
تفيد الستيرويدات الابتنائية عند بعض المصابين بقر الدم اللاتنسجي aplastic anemia.

ويمكن الوقاية من الورمة الوعائية الوراثية hereditary angiodema (نقص تبييط متممة C1 إستراز C1 esterase) بالأندروجينات (استعمل الستانوزولول والدانازول).
يمكن استعمال الستيرويدات الابتنائية في الوقاية من فقدان الكالسيوم والتروحين في البول الذي يحدث عند المرضى الطريحي الفراش لفترة مديدة واستعملت كذلك في معالجة الكسور الوحيدة Severe fractures. استعملت الستيرويدات الابتنائية في حالات الهزال العام general wasting على الرغم من أن دعم التغذية يكون مبرراً في الحالات المضعفة القصوى من المرض، مثل التهاب القولون التقرحي، الوحيم ulceration colitis، وبعد الجراحة الكبرى. في المراحل الأخيرة later stages من الداء الخبيث malignant disease، قد تجعل المريض يشعر ويبدو أقل حزناً، إن استعمالها العام كمقويات Tonics يعدّ محزياً scandalous كما في الرياضة (راجع الملحق)⁴.

لا تفيد الستيرويدات الابتنائية في معاكسة التأثيرات التقويصة غير المرغوبة لهورمونات القشرية الكظرية.
لا تخلو هذه العوامل من خصائص الترجيل بجرعاتها العالية؛ قد يكون العُد (حب الشباب acne) والجلد الدهسي

⁴ فيما بعد إساءة استعمال الستيرويدات الابتنائية في الرياضة معروفة على نحو جيد (سيرة السعفة)، هناك تقرير لعت الانتباه إلى ممارسة بين المراهقين الذين يستعملون الأدوية لتحسين مظهرهم ووساسهم، بإعطاء أنفسهم مظهر "معتزل العضلات macho look"، حيث يعتقدون أن الفتيات يحبن ذلك (Nilsson S 1995 Androgenic anabolic steroid use among male adolescents in Falkenberg. European Journal of Clinical Pharmacology 48: 9 - 11)

التدي المرافق. إن المهمل أكثر حساسية للإستروجينات من بطانة الرحم.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS (راجع الحرائك الدوائية للهرمونات الجنسية)

مستحضرات الإستروجينات

PREPARATIONS OF OESTROGENS

تتغير جرعة الإستروجين بحسب إعاضة العوز الفيزيولوجي (معالجة بالإعاضة) أو استعماله كمعالجة دوائية.

• الإيثينيل إيستراديول *Ethinylestradiol* (عمره النصفى 13 ساعة) هو عامل تخليقي وبعد اختيار الأول الفارماكولوجي (كمانع حمل رئيسي)، وهو فعال عن طريق الفم.

• الإيستراديول *Estradiol* والإيستيرون *estriol* إستروجينات طبيعية ممزوجة فعالة فموياً.

• الإستروجينات المقترنة *Conjugated estrogens* (برمارين *Premarin*) هي إستروجينات طبيعية ممزوجة فعالة فموياً تحتوي 50 - 65% من الإيستيرون يستحصل عليها من بول المرس الحامل⁵.

• الإيستيروبيبيت *Estropipate* (سلفات إيستيرون البيبازين) مركب مقترن تخليقي فعال فموياً.

• الستيلبوسترون *Stilboestrol* (دي إيثيل ستيلبوسترون) أول الإستروجينات التخليقية *synthetic*، يستعمل حصراً في السرطانات المعتمدة على الأندروجين (التدي، البروستاتة).

اختيار الإستروجين CHOICE OF OESTROGEN

يُفضل الإيثينيل إيستراديول، أو المشتق الميثيلي المسترادل *mestranol* كخيار أولي في المعالجة الدوائية. تفضل الإستروجينات الداخلية المنشأ الأضعف، الإيستراديول، الإيستيرون أو الإستروجينات المقترنة في الإعاضة الفيزيولوجية.

⁵ تتواجد الأفراس (ح فرس) في 480 مرعة في المقاطعات الرغبة في كندا، وتنتج كل عام ثمانى ألباً من الأمهات يكون بولها ذا مستقبل دوائي (طبيسي) أقل من أبوال أمهاتها : تُقَطَّم في 120 يوماً، وتناح من أجل لحومها .

يبقى من غير المؤكد فيما لو كانت جميع الإستروجينات تمتلك تأثيرات شبيهة دقيقة هرمونية وحر هرمونية بما فيها التأثيرات الضائرة.

تتوافر مستحضرات الإيستراديول بطريق الأدمة *trans-dermal formulations*. يمكن أن تكون فعالة وملائمة للنساء اللواتي لا يفضلن المعالجة الفموية. يمكن إعطاء الإيستراديول والإيستيرون مهلباً على شكل كريم *cream*، أو حلقة *ring*، أو فرزجة *pessary* عن طريق المهمل، أو قرص.

دواعي استعمال (استطببات) المعالجة بالإستروجين INDICATIONS FOR OESTROGEN THERAPY

المعالجة بالإعاضة في نقص إستروجين الدم Replacement therapy in hypoestrogenaemia. ينطبق هذا المصطلح على نقص إنتاج الإستروجين نتيجة مرض مبيضي، أو مرض وطائي نخامي (نقص موجهة الغدد التناسلية، قصور الغدد التناسلية). تكون المعالجة بإعطاء الإستروجين دورياً *Cyclic oestrogen* (الإستروجينات المقترنة 1.25/0.625 ملغ يومياً أو الإيثينيل إيستراديول 20 - 30 ميكروغرام يومياً لمدة 21 يوماً) مع البروجسترون، أو ميدروكسي بروجسترون *Medroxy progesterone* 2.5 إلى 10 ملغ يومياً حتى 10 إلى 14 يوماً الأخيرة من المعالجة بالإستروجينات. تكون المعالجة البديلة بإعطاء مانع حمل فموي.

يجب إيقاف المعالجة بعد كل ثلث دورة لرؤية حدوث الحيض التلقائي، ما لم تكن حالة قصور المبيض ناجمة عن فشل مبيصي أولي.

المعالجة بالإعاضة الهرمونية لثالثة للإياس Postmenopausal hormone replacement therapy (HRT) تدل HRT المعالجة بالإعاضة الهرمونية على استعمال الإستروجين بغية معاكسة أو الوقاية من المشكلات الناجمة عن نقص إفراز هرمون المبيض بعد الإياس *menopause*، سواء الفيزيولوجي أم المرضي. تنصص الأنسجة الحساسة على الإستروجين الدماغ، العظم، الجلد، القلب والأوعية والأنسجة البولية التناسلية. لذا ثمة غايتان للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT هما:

• إنقاص الأعراض اليومية لفقد الإستروجين: هبات الحرارة hot flushes، الأرق، النوم sleeplessness، الاكتئاب، الجفاف المهلي.

• الوقاية من المضاعفات المديدة المصاحبة لقوز الإستروجين: كسور تخلص العظم (راجع الفصل 38) ومرض القلب التاجي.

إن العاية الأولى هي الاستطباب المثبت للمعالجة بالإعاضة الهرمونية (HRT)، يجب أيضاً المعالجة بالإعاضة الهرمونية النسب بالاضطرابات الناجمة عن زيادة الإستروجين ولاسيما سرطان بطانة الرحم والثدي.

إن جميع أنماط المعالجة بالإعاضة الهرمونية (الإستروجين مع البروجستوجين أو بدونه) فعالة في إنقاص المعاناة من هبات الحرارة عند أكثر من 50% من النساء بعد الإياس. تكون الفائدة أكبر ما يمكن خلال السنة الأولى من المعالجة إذ تبين أن 80% من النساء يقص لديهن البغ Flashes، ويصبح تواتره أقل، حتى في المجموعات المعالجة بالدواء الغفل placebo في التجارب. تتضمن الفوائد الرئيسية الأخرى للمعالجة بالإعاضة الهرمونية التحفيف من جفاف المهبل، إن الإعطاء المهلي هو الطريق الأكثر فعالية لمعالجة عسرة الجماع والأعراض المرتبطة به.

لا تعاني غالبية النساء من مضاعفات المديدة لفقدان الإستروجين خلال 5 - 10 سنوات أثناء تناول المعالجة بالإعاضة الهرمونية؛ لذا يصعب تقييم الغرض الثانوي من المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT، مثل نقصان مرض القلب التاجي. يبدو أن قيمة المعالجة بالإعاضة الهرمونية قد دعمت بالمعطيات الوبائية لعدة سنوات، إذ قورنت بوقوع الكسور أو الحوادث القلبية الناجمة عن النساء اللواتي يتناولن أو لا يتناولن معالجة بالإعاضة الهرمونية HRT. لقد عانت هذه المعطيات من عيوب رئيسية إذ إن معظم النساء قد استعملن الإستروجينات "غير معاكسة" oestrogens "unopposed" (بدون بروجستوجين progestogen)، وكان يصعب استثناء التأثير المرتبط confounding effect للالتقاء الذاتي للمعالجة بالإعاضة الهرمونية. بكلمات أخرى، إن تناول HRT في هذه

الدراسات كان واسماً بسيطاً للنساء اللواتي لديهن اهتمام بصحتهن. تحتم التأثيرات غير المرغوبة للبروجستوجين، والتأثيرات الختارية للإستروجين القيام بتجارب استباقية مُعاشاة ذات شاهد prospective randomized controlled trials لحل التساؤلات حول المنافع المديدة. لم يكرس التقرير التمهيدي هذه التجارب مفضلاً.

تبين بدراسة القلب والإعاضة بالإستروجين/البروجستين⁶ (HERS) أن المعالجة اليومية للإستروجين المقترن مع البروجستين لم تنقص وقوع الحوادث الناجمة coronary events خلال السنوات الأربعة من المتابعة. كانت قليلة جداً بالمعلومات حول كسور الورك ولكن لم يكن هناك اختلاف في إجمال معدل الكسور بين المجموعات. تبين حديثاً عند النساء السليمات في دراسة الماددة الوقائية الأولية للصحة النسائية التي ضمت 27000 امرأة (تابعت التقرير التمهيدي)، أعطيت السوة رسالة تحذير بأن النساء اللواتي يتناولن HRT يتعرضن لزيادة عوامل الاحتطار القلبية الوعائية خلال السنتين الأولى من العلاج. تبين في تجربة على الإستروجين غير المعاكس عند 664 امرأة، بعد عمر الإياس ولديهن سواق سكتة دماغية، عدم وجود منفعة، وقد ازداد بالواقع الاحتطار بمقدار الضعفين للسكنات الممتدة خلال السنوات الثلاث من المتابعة⁷. لم تستثن هذه التجارب المنافع

⁶ 613. 2763 Hulley et al 1998 JAMA 280: 605
المصابات بحرص ناجي عشوائياً إلى عمل أو استروجين حيلي equine مع أسيتات ميدروكسي برجيسترون. في مجموعة الهرمون، أصيبت 172 امرأة بعد أربع سنوات. في مجموعة الغفل، أصيبت 176 امرأة باحشاء عضل القلب، أو الموت من مرض القلب الإقفاري. ثمة حوادث أكثر أهمية في مجموعة الهرمونات في السنة الأولى، ولكنها أصبحت قليلة في السنوات الأربعة والخمسة السابقة. ثمة حوادث انصمامية ختارية أكثر أهمية في مجموعة الهرمونات. (34) مقارنة مع الشاهد (12) لم يوجد فرق في وقوع الكسر FRACTURE (130 مقابل 138) لكن لم تكن هذه الدراسة ذات مقوّم powered لمحص كسور الورك، الذي يُعد لمفر الشائع لتحلل العظم. تعني عدد كسور الورك الإجمالية (23) أن المنفعة الكبيرة من المعالجة قد تكون عاتية.

⁷ Viscott et al 2001 New England Journal of Medicine
345:1243-1249. ساولت النساء إستراديول Estradiol 1 مبلي عرام

توافر عوات تقويمية calendar packs خاصة لمختلف الدابير العلاجية لكي تستعمل، المسحضرات الفموية، مثل بريماك Prempack C وفيمونستان Femonstan وهي على التوالي الإستروجين المقترن والإسترايول. تستعمل البروجسترونات على نحو رئيسي عن طريق الفم وتتضمن: ديدروبرجسترون، ميدروكسي بروجيسترون medroxyprogesterone، نورجستريل norgesterl ونورثيسترون norethi-sterone. يمكن إعطاء البروجستوجين منفرداً عن طريق الفم أو بالتوليف مع الإستروجين الذي يعطى داخل الجلد على شكل حقن مدخرية (Depot) أو لطاخات بطريق الأدمة. تزود اللطخة (استراكومبي Estracombi) بكلا الهرمونين ولكن يتضح أنه لا يمكن معايرة الجرعات على نحو منفصل بحيث تزود بالتركيز الصوري الأدنى للوقاية من البع (غير المرغوب) ونزف السحب.

يعدّ التيبولون Tibolone (ليفيال Livial)، البديل الشائع في المعالجة بالإستروجين وهو سترويد تخليقي synthetic steroid ذو خصائص إستروجينية وبروجسترونية وأندروجينية ضعيفة. يعطى هذا المركب كجرعة يومية فموية 2.5 ميلي غرام لتسبب الأعراض الوعائية الحركية وللوقاية من تخلخل العظم osteoporosis. يعدّ النزف المهبي التأثير الرئيسي الضار، الذي يحتاج للتقصي عند استمراره. إن استعمال جرعة منخفضة من الكلونيدين clonidine (دكساريت Dixaret) قد يفيد في الأعراض الوعائية الحركية التالية للإياس.

منع الحمل Contraception لا يؤدي الاستعمال الروبيسي للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT إلى منع الحمل ويجب أن تتخذ أي امرأة ذات خصوبة fertile وتحتاج لاستعمال HRT الاحتياطات الدلائمة. تعدّ المرأة دون سن الخمسين عاماً محتمة الخصوبة لمدة سنتين بعد آخر دورة شهرية (حيض) ومحتملة الخصوبة لسنة واحدة إذا كانت فوق سن الخمسين عاماً. تستطيع المرأة التي عمرها أقل من خمسين عاماً والتي تخلو من جميع عوامل الاختطار من المرض الوريدي والشرائسي استعمال توليفة من حبوب منع الحمل الفموية المنخفضة الإستروجين لتزودها بتفريغ أعراض

المديدة للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT، ويمكن توقع التأثيرات المفيدة للإستروجين على LDL و HDL والمقوية الوعائية؛ ربما تُرجح هذه التأثيرات أكثر في تجارب الوقاية الثانوية بزيادة اختطار التجلط. ينصح حالياً عدم البدء بالمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT لوحدها للوقاية من الداء التاجي، السكتة stroke أو الكسور. من ناحية أخرى يجب عدم سحب المعالجة بالإعاضة الهرمونية عند المريضات اللواتي احتجن إلى معالجة عرضية.

أن المنافع غير المثبتة الأخرى للمعالجة المديدة هي إنقاص اختطار الحثرف الشحيح والوقاية من سرطان القولون.

المستحضرات المستعملة من أجل الإعاضة الهرمونية HRT. ثمة ثلاثة أنماط من التدابير:

1. نساء بدون رحم يتناولن الإستروجين وحده باستمرار.
2. نساء يحتجن الإستروجين بالتوليف مع البروجستوجين للوقاية من تكاثر بطانة الرحم.

أ. التدبير "التابعي" sequential regimen الشائع، نساء يتناولن الإستروجين بدون انقطاع، ويضاف البروجستوجين في حوالي اليوم 14 حتى 28 من كل دورة (مستحضرات مختلفة تختلف في مدة وصف البروجستوجين). يبدأ المساق العلاجي الأول من اليوم الأول للحيض (في حال وجوده)، ويتابع لمدة 28 يوماً كمعالجة متتابعة بعد ذلك دون فترات انقطاع.

ب. التدبير "المواصل" continous regimen، معلوم فقط للنساء المصابات بانقطاع الحيض لأكثر من سنة واحدة، تعطى جرعة ثابتة من الإستروجين والبروجسترون دون انقطاع. إن المشاركة المتواصلة للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT سوف تحث على انقطاع الحيض الفعلي عند معظم النساء، يعدّ نزف السحب withdrawal bleeding أحد المعوقات الرئيسية لاستعمال المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT.

أو العن كان هناك 99 سكتة Strokes أو وفاة في مجموعة الإسترايول مقابل 93 في المجموعة. كانت 12 من السكتات الدماغية في مجموعة الإسترايول ممتة مقارنة مع أربعة من مجموعة الشاهد.

الإياس menopausal ولمنع الحمل؛ يجذب إيقاف مانع الحمل القموي في عمر الخمسين عاماً لتوفر بدائل أفضل.

التأثيرات الضارة للمعالجة بالإعاضة الهرمونية

Adverse effects of HRT

إن السبب الشائع للاستمتاع عن استعمال المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT هو النزف غير المنتظم أو نزف السحب وألم الثدي. إن الاهتمام بالأعراض العصبية الهيكلية وكسب الوزن غير مثبت بالتجارب الحديثة.

تتضمن المضاعفات الأخطر الانصمام الخثاري الوريدي وسرطان بطانة الرحم والثدي. تعد مضاعفات الاحتطار هذه صغيرة بالمصطلح المطلق، لاسيما اختطار السرطان خلال السنوات الخمس الأولى من العلاج.

يرداد اختطار الانصمام الخثاري الوريدي بنسبة 4 بالألف من النساء خلال سنوات، ربما لا يُرعى ذلك سريرياً ما عدا لدى النساء اللواتي لديهن سوابق عوامل مؤهبة مثل التاريخ الشخصي أو العائلي السابق في الانصمام الخثاري، أو الجراحة الحديثة.

تترافق سرطانية بطانة الرحم carcinoma فقط مع الإستروجينات غير المقابلة unopposed oestrogens التي تزيد الاختطار بمقدار ضعفين خلال السنوات الخمسة ويرتفع ذلك إلى 7 أضعاف بالمعالجة الأطول. لما كانت سرطانية بطانة الرحم غير شائعة فإن الاختطار المطلق يكون بحوالي عُشر الإصابة بمرض الانصمام الخثاري؛ يتناقص الاختطار خلال 5 - 10 سنوات من إيقاف المعالجة.

يمكن أن تحدث سرطانية الثدي بأي نمط من المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT، إذ ستصاب 45 امرأة من كل 1000 أعمارهن فوق 50 عاماً بسرطان الثدي خلال العشرين سنة التالية، فترتفع بنسبة 2، 6، و 12 حالة على التوالي عند النساء اللواتي يتناولن المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT لمدة 5، 10 و 15 عاماً. لا يزداد اختطار التاريخ العائلي لسرطان الثدي باستعمال المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT.

قد يزداد اختطار الخصيات الصفراوية حتى الصغين. لا تزيد المعالجة بالإعاضة الهرمونية من اختطار سرطان المبيض.

شحميات الدم Blood lipids: إن الإستروجينات ذات أثر مفضل على توارن الشحميات، لكن إضافة البروجستوجين (عدا الجيستودين gestodene والديزوجيستريل desogestrel) يعكس هذا التوازن.

موانع الاستعمال Contraindications: تتضمن موانع استعمال المعالجة بالإستروجين النساء المصابات بأورام معتمدة على الإستروجين، مثل سرطان الثدي، النساء اللواتي قد يصبحن حوامل أو اللواتي لديهن استعداد للانصمام الخثاري. إن فرط ضغط الدم، مرض الكبد حصة المرارة، الشقيقة، السكري، الأورام الليفية الرحمية (fibroids)، أو انتباز بطانة الرحم endometrosis ربما تصبح جميعها أسوأ باستعمال الإستروجين. ليست هذه الحالات موانع استعمال مطلقة بالضرورة، ويجب ألا ترفض المعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT على سبيل المثال عند المرأة المتعددة الأعراض، أو المصابة بضغط دموي خفيف. قد يكون من المقبول في حال الضرورة معالجة كل من فرط ضغط الدم والأعراض التالية للإياس postmenopausal symptoms بأدوية منفصلة.

المعالجة الدوائية Pharmacotherapy

منع الحمل Contraception: راجع أدناه.

الاضطرابات الحيضية Menustreal disorders: راجع أدناه.

التهاب المهبل Vaginitis. يستجيب عادة التهاب المهبل الشيخوحي للاستعمال اليومي لفرزجة أو كرم الإستروجين oestrogen pessary or cream (الذي يمكن استعماله عند الببات الصغيرة المصابات بالتهاب المهبل). قد يحدث الامصاص بدرجة كافية للتسبب بتأثيرات بصرية عند كل من المرأة وشريكها الجنسي.

تثبيط الإرضاع Inhibition of lactation. لم تعد الإستروجينات محبذة بسبب تصاحبها مع اختطار الانصمام الخثاري.

السرطانية المعتمدة على الأندروجين Androgen-dependent carcinoma. قلما يستعمل ثنائي إيثيل ستينبتيرول

الدورات المتتابعة التي قد يستعمل فيها الكلوميدين لتنبية الإناصة بحوالي 12 دورة.

سيكلوفينيل Cyclofenil يفعل مثل الكلوميدين.

تاموكسيفين Tamoxifene هو مناهض تنافسي للإستروجين لاستيرويدي في الأعضاء المستهدفة على الرغم من توافره من أجل العقم اللاإباضي (20 ملغ يومياً بالأيام 2، 3، 4 و 5 من الدورة) فإنه يستعمل بصفة رئيسية الآن في معالجة سرطان الثدي المعتمد على الإستروجين. إذ تؤخر المعالجة بالتاموكسيفين نمو النقائل وتزيد البقاء survival؛ ويجب أن يتابع استعماله في حال تحمله لمدة خمس سنوات.

يعد التاموكسيفين أيضاً المعالجة الهرمونية المختارة عند النساء المصابات بسرطان الثدي القليبي الإيجابي لمستقبلات الإستروجين. تستجيب حوالي 60% من هؤلاء المريضات لتداول الهرمون الأولي، بينما تكون الاستجابة أقل من 10% عند المصابات بأورام سلبية لمستقبلات الإستروجين.

إن التأثيرات الضائرة الشديدة للتاموكسيفين غير معتادة، ولكن المريضات المصابات بنقائل عظمية قد يعانين من سؤرة ألمية exacerbaton of pain، تتصاحب أحياناً مع فرط كالسيوم الدم؛ يسبق هذا التفاعل الاستجابة الورمية على نحو شائع. يتطور الضهي (انقطاع الحيض) amenorrhoea على نحو شائع عند النساء ما قبل الإياس. يجب إخبار المريضات بوجود اختطار صغير من سرطان بطانة الرحم وأن يشجعن للإبلاغ مبكراً عن الأعراض ذات العلاقة بذلك. يجب أن يعاد طمأنتهن بأن منافع المعالجة ترجح على المخاطر.

البروجستيرون والبروجيستوجينات

Progesterone and Progestogens

ينتج البروجستيرون (العمر النصف 5 دقائق) من الجسم الأصفر ويحول الظهارة الرحمية من الطور التكاثري إلى الطور الإفرازي، الذي يعد ضرورياً لانغراس البويضة implantation، وضرورياً خلال الحمل في الأثلوثين الأخيرين إذ يفرز بكميات كبيرة من المشيمة. يفعل بصفة خاصة على الأنسجة الحساسة على الإستروجين. إن بعض المركبات البروجستوجينية

Diethylstilbestrol (ستيلستيرول Stilbestrol) في سرطان البروستات يسبب تأثيراته الضائرة. يستعمل أحياناً عند النساء المصابات بسرطان الثدي ما بعد الإياس. تُعد سميته شائعة.

إنقاص الإحاح الجنسي عند الرجال To reduce sexual

urge in men الذين تكون نشاطاتهم الكمية والكيفية غير مقبولة للمجتمع و/أو لأنفسهم إذ يستطب أحياناً إعطاء الإستروجينات: 1 ملغ من ستيلستيرول يومياً سوف تكون كافية (راجع أيضاً مضاد الأندروجين ميروتيرون والبيبريدول).

الرُعاف Epistaxis: كسبيل أحمر في الحالات المتكررة،

مثل توسع الشعيرات telangiectasia.

التهاب الأنف الضموري Atrophic rhinitis: قد يفيد،

ربما يفيد أيضاً في العد (حب الشباب) Acne.

مضادات الإستروجينات Antioestrogens

تستعمل المناهضات Antagonists الانتقائية لمستقبلات الإستروجين إما لتحريض إطلاق مُوجِّهة الغُدَّة التَّناسُليَّة gonadotrophin في العقم اللاإباضي، أو لإحصار التنبية الإيجابي لمستقبلات الإستروجين في سرطانات الثدي.

كلوميدين Clomifene له علاقة بنوية مع الستيلستيرول؛ هو ناهض إستروجيني ضعيف ذو فعالية أقل من الإستروجينات الطبيعية، إذ يحتل المستقبلات وينتج عنه تضاد antagonism، وبمعنى آخر هو ناهضة جزئية partial agonist. يُحصَر الكلوميدين مستقبلات الإستروجين الوطائية ولذا فهو يقي من الارتجاع السلسي negative feed back للإستروجينات الطبيعية وتستجيب، النخامي بزيادة إفراز موجهات الغُدَّة التَّناسُليَّة التي قد تخرض على الإباضة. يحطى الكلوميدين خلال الطور المريسي المبكر من دورة الحيض (50 ملغ يومياً في الأيام 2-6) لإبجاح الإباضة عند 85% من النساء. قد تحدث إباضة متعددة وحُمول متعددة وهذا هو التأثير الصائم الرئيسي. ثمة تقارير أيضاً حول زيادة وقوع سرطانات المبيض بعد التعرض المتعدد، ويجب تحديد عدد

التخليقية أقل انتقائية، وتمتلك فعالية إستروجينية وأندروجينية متعاقبة، وقد تثبط هذه المركبات الإباضة ولكن لا يعول على ذلك كثيراً.

ثمة نوعان رئيسيان من المركبات البروجستوجينية:

- البروجسترون ومشتقاته: ديدروجيسترون - dydroges-terone، هيدروكسي بروجسترون، ميدروكسي بروجسترون (العمر النصفى 28 ساعة)، الخ.
- مشتقات التستوستيرون: نورثيسترون norethisterone و طليعته الدوائية إيثينوديول ethynodiol (العمر النصفى 10 ساعات)، ليفونورجيستريل levonorgestrel، ديزوجيستريل desogestrel، جيستودين gestodene، جيسترونول gestronol، نورجيستيماست norgestimate.

يمكن أن تسبب هذه المركبات أو مشتقاتها (عدا البروجسترون وديدروجيسترون) الإسترجال والتذكير الجنسي fetal virilisation إلى نقطة حدوث الالتباس ambiguity الجنسي عند استعمالها الشديد خلال الحمل (راجع أيضاً مع الحمل).

يستعمل ميجيسترونول Megestrol في السرطان فقط؛ بسبب أوراًماً في الثدي عند كلاب الصيد.

الحرائك الدوائية PHARMACOKINETICS راجع الحرائك الدوائية آنفاً للهرمونات الجنسية.

الاستعمالات USES

إن الاستعمالات السريرية للعوامل البروجسترونية غامضة، تستعمل كجزء من موانع الحمل وكمعالجة بالإعاصه الهرمونية الإيامية والتالية للإياس (راجع أعلاه).

تتضمن الاستعمالات الأخرى المحتملة:

- اضطرابات الحيض، مثل غزارة الطمث menorrhagia
- ابتداء بطانة الرحم، عسرة الطمث والتلارمة السابقة للحيض
- سرطان الثدي وبطانة الرحم.

المستحضرات PREPARATIONS

تتضمن البروجيستوجينية المتوافرة (يستعمل بعضها فقط

في المستحضرات المشتركة) ما يلي:

- عمورياً: بوريغسترون، ديدروجيسترون، جيستودين، ديزوجيستريل، ليفونورجيستريل، ميجيسترونول، ميدروكسي بروجسترون.
- تحاميل أو فرازج: (للاستعمال المهبل): البروجسترون.
- حقناً: بروجسترون، هيدروكسي بروجسترون، ميدروكسي بروجسترون.

التأثيرات الضائرة للاستعمال المطول Adverse effects of prolonged use تتضمن الاسترجال (virilisation) (راجع أعلاه)، ارتفاع ضغط الدم، والاتجاه الضائر في شحوم الدم. قد يمتلك الجيستودين، والديزوجيستريل والنورجيستيماست ألفة أقل لمستقبلات الأندروجين ولذا فهي ذات أثر قليل غير مفضل على شحوم الدم؛ لكن قد يمتلك أول مركبين من هذه المركبات اختطراً أعلى لحدوث الخثار thrombosis.

مضادات البروجيستوجينات

Antiprogestogens

يعتمد الحيض (في الطور الأصفرى luteal) على البروجسترون، والنزف الرحمي يتبع مناهضة البروجسترون. يعتمد الحمل على البروجيسترون (الانغراس، تنبيه بطانة الرحم، تثبيط تقصص الرحم وتشكل المشيمة)، وإن مناهضة البروجسترون يتسبب الإجهاض في الحمل المبكر.

ميفيستون Mifepristone هو مُناهض تنافسي صِرف للمُستقبلات البروجسترونية والقشرانية السكرية. أظهرت التجارب السريرية للاستعمال الفموي لمريضات العيادات الخارجية في المستشفى بأنه مأمون وفعال في إنهاء الحمل. تعزز مجاعته إذا أعطي بعد استعماله البروستاغلاندين (جيميبروست Gemeprost) (مهبلياً) مما ينتج عنه تقلصات رحمية (معدل النجاح يرتفع من 85% إلى أعلى من 95%). تتضمن التأثيرات الضائرة للمعالجة المركبة حدوث الغثيان والقيء، الدوخة، الوهن، الألم الطيسي أما النزف الرحمي فقد يكون ثقيلاً. يمنح الميفيستون الفرصة أيضاً لإلغاء الحمل في الأثلوث المتوسط mid - trimester. ازداد إنهاء الحمل على نحو متواتر

تنظيم الخصوبة Fertility regulation

العقم Infertility

إن معالجة العقم في كلا الجنسين عمل متخصص على نحو كبير، يتطلب فهم التفاصيل الفيزيولوجية للتناسل وتحليل السبب.

وبحسب السبب فإن العوامل التالية التي وصفت سابقاً تستعمل كما يلي:

عند النساء: لإحداث الإباضة

- الهرمون الوطائي: غونادوريلين gonadorelin راجع أعلاه.
- هرمونات الغدة النخامية الأمامية: الهرمون المنبه للحريه (راجع أعلاه) ومُوجِّهة الغُدَّة النَّاسِلِيَّة المشيمائية.
- مضادات الإستروجينات: كلوميفين، إلخ. (راجع أعلاه).
- بروموكريبتين Bromocriptine من أجل فرط برولاكتين الدم (راجع أعلاه).

عند الرجال: لتعزيز الإنطاف: تستخدم العوامل نفسها المستعملة من أجل الإباضة؛ لا تفيد الأندروجينات ما لم يكن هناك قصور غدي تناسلي

منع الحمل بالأدوية والهرمونات

Contraception by drugs and hormones

إن متطلبات منع الحمل الهرموني الناجح صارمة، لأنه سوف يستعمل من قبل ملايين الناس الأصحاء. الذين يرغبون بفصل العلاقات الجنسية عن الإنجاب. يجب أن يتصف مانع الحمل المثالي بما يلي:

- يجب أن يكون مأموناً جداً، بالإضافة إلى فعاليته العالية.
- يجب أن يكون فعله سريع التأثير وقابلاً للعكس تماماً وبسرعة، حتى بعد سنوات من استعماله المستمر.
- يجب ألا يؤثر على الشبق libido.

يعوّل في الحقيقة على الطرق البديلة بدرجة أقل مما يقتضي لأن استعمالها سوف يؤدي إلى حمل غير مرغوب فيها مع إزعاجاتها المرافقة؛ معدل الوفيات والمرآضة، لذا يجب أخذها

نتيجة لزيادة عدد المتلازمات الوراثية استجابة للتشخيص ما قبل الولادة في هذه المرحلة.

قد تختلف الدلائل الإرشادية في التفاصيل وتنصّن التدابير العامة ما يلي:

• من أجل الحمل حتى عمر الأسبوع عندما يكون الجنين عيوشاً صنيفياً، يعطى 600 ملغ من mifeprestone عن طريق العم ويتبعها بعد 36-48 ساعة استعمال gemeprost بمقدار ملي غرام واحد عن طريق المهبل.

• من أجل الإجهاض الطبيعي في الأثلوث المتوسط (13-24) أسبوعاً، يعطى 600 ملغ من mifeprestone عن طريق الفم ويتبعها بعد 36-48 ساعة استعمال gemeprost بمقدار ملي غرام واحد كل ثلاث ساعات عن طريق المهبل حتى جرعة 5 ملغ أعظمية.

مشتقات بروجسترونية أخرى

Other progesterone derivatives

دانا زول Danazol (دانول Danol) هو مشتق من البروجستوجين، إيثيسترون Ethisterone، يمتلك فعالية ناهضة جزئية أندروجينية partial agonist androgen وصف بأنه أندروجين "مُعَوَّق" androgen "impeded"، يمتلك فعالية بروجسترونية قليلة. هو مشط انتقائي نسبي لإفراز مُوجِّهة الغُدَّة النَّاسِلِيَّة النُّخَامِيَّة (LH الحائِة الملوثة، FSH الهرمون المنبه للحريه) ولد، فهو يؤثر على توج الإفراز في منتصف الدورة الحضية أكثر من الإفراز الأساسي. ينقص وظيفة المبيض، يؤدي إلى تبدلات ضمورية في البطانة الرحمية وأماكن أخرى (متشدة ectopic) مثل انتباز بطانة الرحم. ينقص الإنطاف عند الذكر. يحدث تأثيرات أندروجينية غير المرغوبة عند النساء (الغُدَّة Aune، الربب "كثرة الشعر"، نادراً ضخامة البظر).

يستعمل الدانا زول على نحو رئيسي في: انتباز بطانة الرحم، التهاب الثدي الكيسي الليفي، الثدي، البلوغ المبكر، عرارة الطمث والودمة الوعائية العصبية الوراثية.

جيسترونون Gestrinone مشابه للدانا زول.

بالحسبان عند تقرير أي من احتطارات منع الحمل الهرموني تُعد مقبولة.

الطُرُز المحتملة ومقرات الفعل

POSSIBLE MODES AND SITES OF ACTIONS

1. التثبيط المباشر للإطاف: يقدم العديد من المشكلات التي تتضمن التأخر في بدء التأثير الناجم عن خزن الطاف الناصحة حتى يتم دفعها أو حتى تموت الشائخة.
2. التثبيط غير المباشر للإطاف من خلال كبت Suppression نشاط الإطاف/التخامية الذي تسيطر عليه، مثل توليفة البروجسترون - أندروجين؛ راجع الغونادوربين.
3. الطُرق المناعية (اللقاحات)، بتحريض الأضداد تجاه مُوجِّهة الغُدَّة التَّناسِليَّة التَّخامِيَّة، أو الطاف، أو مكونات أخرى في العملية الإيجابية عند الجنس، وهذه الطرق متطورة.
4. يُمثل تثبيط الإباضة مشكلة بيولوجية مختلفة وأسهل. ليس هناك حاجة لكبت التشكل المستمر للأعراس gametes، كما هو الحال عند الذكر، لكن فقط لمنع إطلاقها من المبيض بحوالي 13 مرة في السنة. إما بتثبيط مُوجِّهة الغُدَّة التَّناسِليَّة التَّخامِيَّة أو جعل المبيض غير مُستجيب لها.
5. الوقاية من الإخصاب: قد يجعل السبيل التناسلي وعراً (غير مضياف inhospitable) للطاف، بتبديل مخاطية عنق الرحم مثلاً أو وظيفته لبوق tube.
6. الأدوية المضادة للزيجوت antizygotic drugs (اللقاح): طُوِّرت مركبات فعالة عند الجرذان.
7. تثبيط الانغراس: لا يحدث الانغراس ما لم تكن بطانة الرحم في حالة صحية، ويعتمد هذا على التوازن الدقيق بين الإستروجين والبروجسترون. يمكن لهذا التوازن أن يضطرب بسهولة.
8. استعمال مبيدات الطاف spermicides في المهبل (تستعمل توليفة مع طرق منع الحمل الحاجلة barrier. يعدُّ هذا مانع حمل كيميائي وليس هرمونياً؛ تحتوي اللوالب على الحاس، الذي يبيد الأعراس.

منع الحمل الهرموني عند النساء - Hormonal contra-

ception in women

- الإستروجين والبروجستوجين (توليفة وتعطى بأسلوب طورى phased).
- البروجستوجين وحده.

توليفة موانع الحمل⁸ (الحبة)

COMBINED CONTRACEPTIVES (THE PILL)

استعملت توليفة موانع الحمل الفموية من الإستروجين والبروجستوجين على نحو واسع منذ عام 1956. تتضمن آليتها الرئيسية تثبيط الإباضة (البند 4 السابق) من خلال تثبيط إفراز مُوجِّهة الغُدَّة التَّناسِليَّة من الإطاف. بالإضافة لحدوث تبديل في بطانة الرحم، إذ يصبح الانغراس أقل احتمالاً (البند 7 السابق) ويصبح مخاط عنق الرحم أكثر لزوجة ويعيق مرور الطاف (البند السابق).

الإستروجينات Oestrogens لا يعول عليها وحدها صفة كاملة، قد تسبب الجرعة الضرورية، الانصمام الخثاري وسرطان بطانة الرحم.

البروجستوجينات (بروجسترون⁹ المُقُول) Progestogens تستعمل وحدها في تثبيط الإباضة لتصل حتى 40% من الدورات الحيضية، حيث تجعل مخاط عنق الرحم أقل سهولة لنفاذية الطاف ومحرض على تبدلات إفرازية مبكرة premature في بطانة الرحم، وتُمنع بذلك حدوث الانغراس implantaion. ثمة عُرضة لحدوث النزف الاختراقي ويُسبب بعض هذه المركبات ارتفاع ضغط الدم ونزعة ضائرة adverse trend في شحوم الدم والمرض الشرياني.

تعطى الجرعة الملائمة من الإستروجين + البروجسترون ثقة ممتازة مع التحكم الجيد في الدورة الحيضية. يطبق الوصف التالي على هذه المستحضرات المُولَّفة (المركبة).

التوليفة The combination يُبدأ بالتوليفة على نحو ملائم في اليوم الأول من الدورة (اليوم الأول من الحيض) ويستمر حتى اليوم 21 (تكون ذات فعالية مباشرة، تثبيط الإباضة

⁸ (اكتسبت كلمة "الحبة" pill الشيوع في كن من الاستعمال المهني والشعبى "و" ي تعني "مانع الحمل العموي"، فاقدة بذلك المعنى الصيدلاني التقني الدقيق).

مظاهر هامة Important aspects

الخصوبة اللاحقة Subsequent fertility. بعد التوقف عن حبوب مع الحمل، تعود الخصوبة لطبيعتها عند النساء بالعمر الذي وصلت إليه، على الرغم من إمكانية تأخر الحمل لعدة أشهر عند النساء الأصغر سناً وتصل إلى السنة عند النساء الأكبر سناً مقارنة مع الطرق المستعملة الأخرى.

التأثير على الحمل الحالي Effect on an existing pregnancy. على الرغم من أن البروجستوجينات تستطيع تذكير masculinise الجنين الأنثى، فإن جرعات مع الحمل تكون منخفضة بحيث يكون اختطار الأدنى منخفض جداً على الحمل غير المشخص، قد يكون أقل من واحد بالألف (إن خلفية وقوع العيوب الولادية 1 - 2%).

السرطان Carcinoma قد لا يتأثر وقوع سرطان الثدي وعق الرحم أو يزداد قليلاً؛ أما الورم الكبدى (النادر جداً) فيزداد. يبدو أن الاختطار على الحياة أقل من التدخين المعتدل (10 سجائر يومياً). تنقص سرطانة المبيض وبطانة الرحم على نحو جوهري. ليس هناك تعديل في وقوع السرطان بالإجمال.

التأثير على الحيض Effect on menstruation (إنه ليس حياً حقيقياً، راجع أعلاه) عموماً ينظم الحيض وينقص فقدان الدم، لكن قد يحدث انقطاع الطمث (الضهي). قد يحدث عند بعض النساء نزف "اختراقي" breakthrough bleeding بين الحيضين، ولا سيما في البداية ولكن قلماً يستمر ذلك لأكثر من عدة دورات. ينخفض التوتر السابق للحيض dysmenorrhoea وعسرة الطمث premenstrual tension كثيراً.

الشبق Libido يخضع كثيراً للتأثيرات، النفسية الاجتماعية، ونزع الخوف من الحمل ربما يسمح بالحمل للمرة الأولى. قد يكون التأثير الفارماكولوجي المباشر (الضعيف) نادر الحدوث. وهناك بينة evidence على كبت الزيادة الطبيعية في النشاط الجنسي البدني عند الأنثى في زمن الإباضة¹¹.

(الأولى). تنع بفترة سبعة أيام لا تؤحد فيها الحبة، يحدث النزف حلالها عادة. وبعد ذلك، وبغض النظر عن النزف، يبدأ مساق course جديد من 21 يوماً، وهكذا: تؤحد مثلاً الأقرص المعاللة يومياً لمدة ثلاثة أسابيع خارج الأيام الأربعة⁹. ومن أجل المطاوعة compliance السهلة فإن بعض الحبوب المركبة موضبة packed بحيث تستطيع المرأة أن تأخذ قرصاً واحداً كل يوم بدون انقطاع (21 فعالة ثم 7 وهمية).

لا يبدأ بالمساق course في بعض الحالات باليوم الأول من الحيض ولكن باليوم الثاني إلى الخامس (ليعطي شهراً كاملاً بين الدورات الحيضية منذ البداية). ثمة طريقة بديلة لمنع الحمل يحب عندئذ أن تستعمل حتى تؤحد الحبة السابعة، إذ قد لا تُكَبَّ الإباضة الأولى عند النساء ذوات الدورة الحيضية القصيرة.

يجب أن تؤحد الحبة بالزمن نفسه تقريباً (ضمن 12 ساعة) كل يوم لتوطيد الروتين¹⁰. إن النزف الشهري الذي يحدث بعد يوم أو يومين من إيقاف إعطاء الهرمون الفعال هو نزف الامتناع الهرموني وليس حياً حقيقياً. إن النزف ليس ملمحاً أساسياً لمنع الحمل العموي، لكن النساء تعودن على النزف الشهري ولذا فالتنزف يزود باطمئنان عن غياب الحمل.

أظهر العديد من التحارب الميدانية field trials بأن أحد التوليدات الإستروجينية البروجستوجينية بدقة بحسب التعليمات، هو مانع الحمل المكروس الأكثر موثوقية المعروف. (إن مدحرات المركبات البروجستوجينية واللوالب المطلقة للبروجستوجين هما أقرب منافسين لحبوب منع الحمل الفموية).

⁹ (عسى الرشم من الاسرام الصارم بذلك، فإن النساء قد تحمل أحياناً بما التدبير، بسبب تطور الجريبات المكر مثلاً. عند حدوث ذلك ترعب النساء متابعة مع الحمل الهرموني، بتدبير آمن بإعطاء الهرمون لمدة 24 يوماً وبفاصل 4 أيام).

¹⁰ قد يكون من التدبير أيضاً إحصار المريضة كيف تعمل الحبة. أظهر السجل الطبي لأحدهن بأنه خلال الأشهر الثلاثة السابقة استتمت إمداداً لمدة 6 أشهر من حبوب مع الحمل. هل فقدت بعضها أو هل أخذ أحد ما «لحبوب» بعد توقف محمول، حددت بأنها كانت تأخذ حبتين يومياً واحدة من أجل روجها وواحدة من أجل عشيقها 1118. Lancet 2000 356.

المضاعفات القلبية الوعائية - Cardiovascular complications. يزداد وقوع الانصمام الخثاري الوريدي عند اللواتي يستعملن حبوب منع الحمل الفموية. ويكون الوقوع قليلاً بحبوب تحوي 20 35 ميكروغرام ويزداد تدريجياً بحبوب 50 ميكروغرام و100 ميكروغرام؛ لا يعرف فيما إذا كان هناك اختلاف ما بين الجرعات 20 35 ميكروغرام. تنحصر الزيادة القليلة في فرط ضغط الدم، الحوادث الدماغية الوعائية واحتشاء عضل القلب الحاد عند المدخنات بصفة رئيسية.

يبدو بأن المرض الشرياني أيضاً يتصاحب مع نوع البروجستوجين الموجود في الحبة المركبة. يبدو أن الحبوب من الجيل الثالث تحمل اختطراً أعلى على الخثار الوريدي¹²، لكن تمتثل اختطراً أقل على الخثار الشرياني لأن نشاطها الأندروجيني المنخفض يؤدي إلى ارتفاع قليل في مستويات HDL أكثر من الحبوب القديمة¹³. لا تؤثر حبوب البروجستوجين فقط progesterone-only pill على الخثر بدرجة هامة significantly.

الجراحة الكبرى Major surgery (عند اللواتي يستعملن موانع الحمل الإستروجينية البروجستروجينية والمعالجة بالإعصاة الهرمونية التالية للإياس). يُنصح بالامتناع عن موانع الحمل الفموية بسبب إضافة اختطار الانصمام الخثاري الوريدي (نسب الجراحة المنخفضة في مضاد الترومبين) لمدة أربعة أسابيع من جميع العمليات على الطرف لسلي، أو أي جراحة كبرى انتقائية إن كان ذلك ممكناً من الناحية العملية (ثم البدء ثانية من الحيض الأول الحادث بعد أكثر من أسبوعين من الجراحة). لكن بسبب زيادة عوامل

¹² يقدر أن 30 نائفة من الانصمام الخثاري الوريدي قد حصلت لدى 100,000 امرأة تستعمل حبوب منع الحمل بالقطرة مع 15 لكل 100,000 تستعمل الحبل الثاني من الحبوب (المعدل بدون استعمال الحبوب هو 8 لكل 100,000).

¹³ Spitzer W O et al 1996 Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. British Medical Journal 312: 83 - 88.

التحفظ التي قد تستمر لعدة أسابيع وبوجود اختطار حدوث الحمل يجب أن نراعي ذلك (يجب استعمال مانع حمل بديل ببساطة). إن البديل في الحالات الإسعافية هو استعمال الهيبارين ذي الوزن الجزيئي المنخفض (على الرغم من أن هذا لا يعاكس جميع تأثيرات الإستروجين على التخثر) والوسائل الأخرى (التنبيه الميكانيكي للعائد الوريدي) للوقاية من الخثار التالي للجراحة. تنشأ مشكلة مشابهة لذلك مع التثبيت المطول Prolonged immobilisation الدائم عن أسباب أخرى.

الوظيفة الكبدية Hepatic function قد تضعف إذ إن قدرة الاستقلاب الدوائي (قد يزداد العمر النصفى للأنتيبيرين Antipyrine، هو المشعر العام لقدرة الاستقلاب الدوائي drug metabolism capacity -، نسبة 30%). يُعد المرض المراري شائعاً، ويحدث الورم الغدي في الخلايا الكبدية الكثيرة الأوعية Highly vascular hepatocellular adenomas (نادر).

شتر عنق الرحم الخارجي Cervical ectropion (تآكل erosion) يتضاعف وقوعه (وهو حالة غير مؤذية).
داء كرون Crohn's disease يصبح أكثر نواراً.

نقص تحمل الغلوكوز Decrease glucose tolerance ربما يحدث نتيجة نقص التأثير المحيطي لفعال الأسولين.

البروتينات الشحمية البلازمية Plasma lipoproteins. قد تصاب البروتينات الشحمية البلازمية على نحو ضائر adversely وتكون أقل إصابة عندما يكون البروجستوجين المستعمل هو الديزوجيستريل أو عندما تستعمل جرعة منخفضة من النورثيسترون norethisterone.

بروتينات البلازما Plasma proteins. تسبب الإستروجينات ازدياداً في البروتينات، ولا سيما الألبومين، التي ترتبط مع الهيدروكورتيزون، الثيوكسين والحديد. ولذا يزداد التركيز البلازمي الإجمالي للسواد المرتبطة، لكن التركيز الحر للمادة الفعالة يبقى طبيعياً. ويمكن أن يضل ذلك الاختبارات التشخيصية، مثل الوظيفة الدرقية. يستمر هذا التأثير حوالي ستة أسابيع بعد انقطاع الإستروجين.

التأثيرات الضائرة الأخرى Other adverse effects

تكثر ما تظهر التأثيرات الضائرة في أغلب الأحيان وبوضوح منذ البداية بسبب الإستروجين، التي تتضمن: الغثيان ونادراً القيء، إزعاج الثدي، احتباس السوائل، الصداع (ازدياد الشقيقة)، الوآام، الإزعاج البطني، النحيج Discharge أو الجفاف المهبلين. قد يحدث الاكتئاب ولكن لا يحجم معظمه عن موانع الحمل عند مستعملات حبوب منع الحمل.

يُعد ما سبق دلائل ارشادية للاستعمال.

موانع الاستعمال المطلقة Absolute contraindications

تتضمن:

- التاريخ الشخصي للإصابة بالانصمام الخثاري الوريدي، الداء الشرياني أو القلبي أو عوامل الخطر الوخيمة أو المتعددة لهذه الأمراض

- هجمات ثوب نقص التروية الدماغية العابر دون صداع

- التهاب الكبد العدوائي infective hepatitis، حتى بعد ثلاثة أشهر بعد أن تصبح اختبارات الكبد الوظيفية طبيعية، وأدواء الكبد الأخرى التي تتضمن اضطرابات الإفراغ الكبدية، مثل اليرقان الركودي الصفراوي، متلازمات دويي

— جونسون Dubin Johnson وروتور Rotor syndrome.

- الشميهه، إذا كان هناك أورده aura نمودجية، ملامح بورية، أو إذا كانت الشقيقة وخيمة واستمرت لأكثر من 72 ساعة على الرغم من المعالجة، أو إذا عولجت بمشتقات الإرغوت (الاستعمال الحذر مقبول إذا لم توجد أورده أو ملامح بورية، أو إذا كانت مصوطة باهضة مُستقبلة 5- هيدروكسي تريتامين 1- "5HT").

- سرطانة الثدي أو السبيل التناسلي، السابق أو الحالي.

- تتضمن الحالات الأخرى: الذئبة الحمامية المجموعية، البرفيرية، ما يتلو following تفريغ الرحي العنارية الشكل (حتى تصح التراكيز البولية والبلازمية مُوجّهة العُد التناسلية طبيعية)، النزف المهلي غير المشخص.

موانع الاستعمال النسبية أو محاذير الاستعمال Relative

contraindications or uses with caution تتضمن:

- التاريخ العائلي للانصمام الخثاري الوريدي، الداء الشرياني أو حالة برونومينية معروفة، مثل العامل الخامس ليدن Leiden (يتصح باستقصاء التخثر قبل المعالجة).

- قد تُؤرث الإصابة بالسكري أو يُعسر تضيق السكري (الاجتناب عند وجود مضاعفات سكرية).

- فرط ضغط الدم (الاجتناب إذا كان ضغط الدم يزيد عن 100/160 ملم زئبقي)

- إن التدخين أكثر من 40 سيجارة يومياً (15 سيجارة يومياً يعزز اختطار المرض الدوراني ثلاثة أضعاف)، ويعد مانع استعمال مطلق عند النساء بعمر أكبر من 35 عاماً.

- العمر أكثر من 35 عاماً (الاجتناب بعمر أكبر من 50 عاماً).

- السمنة Obesity (اجتنابها إذا كان منسب كتلة الجسم BMI يزيد عن 39 كغ/م²)

- الثبيت immobility المديد، مثل ذلك الناجم عن جبس الساق، الحجز في السرير.

- الإرضاع من الثدي (حتى الفطام أو ستة أشهر بعد الولادة).

مدة الاستعمال Duration of use لا تعزز مدة

الاستعمال نفسها عوامل الخطر. إذ ينجم ازدياد الخطر عن مدة الاستعمال المتزايدة مع ازدياد العمر. يعرض أسلوب مواجهة الإياس المشكلة بوضوح. لأن النزف الدوري سوف يستمر بحدوثه تحت تأثير الأدوية حتى بعد الإياس الطبيعي، أن الطريقة الوحيدة لتقرير ما إذا كان يجب التخلي عن موانع الحمل على نحو دائم هي التخلي عنه لمدة 3 أشهر سنوياً (واستعمال طريقة أخرى) لملاحظة استئناف الحيض الطبيعي، أو إيقاف حبوب منع الحمل المركبة لمدة شهر واحد وقياس تركيز FSH/LH في الدم، الذي يشير إلى الحالة الوظيفية للنخامية.

المنافع الإضافية لمنع الحمل

Benefits additional to contraception

يفترض دائماً أن تكون التأثيرات الحانبية على شكل سمات

مرجحة لفعل الدواء، لكن يمكن أيضاً أن تكون سارة أحياناً. تتصاحب حبة الإستروجين + البروجستوجين مع تناقص اختطار كيسات المبيض الوظيفية وسرطان باطن الرحم ومرض الثدي السليم Benign؛ سقص من اختطار أورام الرحم الليفية ومن نرفها؛ يصبح الحيض منتظماً وفقدان الدم ليس معرطاً؛ يترافق الحيض بتوتر ما قبل الحيض وعسرة طمث بدرجة أقل. عندما يؤلف الإستروجين مع مضاد أندروجيني سيبروترون أسيتات Cyproterone acetate كعامل بروجستروني ("ديانيت Dianette") تكون الحبة المركبة مفيدة في معالجة العدّ (حب الشباب Acne) عند النساء الشابات.

استنتاجات Conclusions

- ثمة اختطار من حدوث الحمل
- تعدّ التأثيرات الضائرة الخطيرة لحيوب المركبة نادرة و"قلما يبقى الحدث النادر لعدة مرات"¹⁴.
- لا تتوافر الأرقام الدقيقة للاختطار بالمستحضرات الحالية المنخفضة الجرعة. إذ اسعملت الدراسات الرئيسية، التي تضمنت 23000 امرأة، مستحضرات ذات جرعة أعلى ولم يُستطع تكرارها لمرات عديدة (بسبب كلفتها اللوجستية) لتبقى مواكبة للتطورات.
- لا يتأثر معدل الوفيات الإجمالي بين اللواتي يستعملن الحبوب (ولديهن عوامل اختطار منخفضة) أو يزداد قليلاً فقط.

المستحضرات التوليفية الإستروجينية البروجستوجينية Formulations of oestrogen-progestogen combination

الإستروجين: إيثيل، إستراديول أو ميسترانول.

البروجستوجينية (البروجسترونية المفعول)

• الجيل الثاني: نوريثسترون، ليفونورجيستريل

• الجيل الثالث: ديزوجيستريل، جيسودين، نورجيسيمات.

موانع الحمل الفموية المشتركة Combined oral

contraceptive: تُحدد موانع الحمل الفموية المشتركة كجيل ثانٍ أو ثالث من علال مكرنات البروجستوجين (الجيل الأول متروك obsolete). تسمى موانع الحمل التي تحتوي مقداراً ثابتاً من الإستروجين والبروجستوجين في كل حبة فعالة "بأحادية الطور" Monophasic. تستخدم في الحبوب الأخرى نسب مختلفة بين الإستروجين والبروجستوجين، وهي إما (ثنائية الطور) أو (ثلاثية الأطوار) ضمن الدورة الحيضية. تكون جرعة البروجستوجين منخفضة في البداية وأعلى في النهاية، بينما يبقى الإستروجين ثابتاً أو يرتفع قليلاً في منتصف الدورة. أما الغرض فهو تحصيل منع حمل فعال مع انقثال distortion أدنى في النظم الهرموني الطبيعي. تتضمن ميزات هذه الطرق تناقص التبدلات الاستقلابية الضائرة، مثل شحوم الدم، وتناقص في طراز السزف الشهري المعول عليه بدون فقدان نجاعتها كمناعة للحمل. تتضمن المستحضرات بايوفام Binovum، ترينوفام Trinovum، لوجيون Logynon. يقدر الآن بأن المستحضرات السابقة كانت تحتوي كمية من الإستروجين أكثر مما هو ضروري للنجاعة efficacy. يبدو أن العشرين ميكروغرام هي تحت الحد الذي يفقدها بجماعتها بدرجة خطيرة عند المريضات اللواتي قد تكون إزيمافن الكبدية عرضة induced، مثلاً، يفضل عند اللواتي يستعملن أدوية مضادة للصرع أو بعض الأدوية المضادة للروماتيزم أن يستعملن مستحضراً يحتوي 50 ميكروغرام أو أكثر من الإستروجين لاجتناب فقدان النجاعة الناجمة عن زيادة استقلاب الإستروجين (التخلص من السزف الاختراقي هو دليل على كفاية الجرعة).

اختيار التوليفة الإستروجينية البروجستوجينية

choice of oestrogen - progestogen combination

ثمة خيار واسع من المستحضرات:

• مستحضرات منخفضة الإستروجين (20 ميكروغرام) مع

المنخفضة البروجستوجين، مثل لوسترين 20 (Loestrin

20)، ميرسيلون (Mercilon)، فيموديت (Femodette).

• مستحضرات منخفضة الإستروجين مع المرتفعة

البروجستوجين، مثل أوفران 30 (Ovran 30)، إرجيون 30

Gullebaud J 1989 The pill. Oxford University Press. A¹⁴
general reference for all practical aspects of use

تبديل المستحضر Changing preparation. إذا كانت

المرأة غير سعيدة. مستحضر ما فقد تبدله. مستحضر آخر يحتوي جرعة مختلفة من الإستروجين و/أو البروجسترون. يجب البدء بالمستحضر الجديد في اليوم الذي تنتهي فيه من الدورة بالمستحضر السابق. إذا جرى ذلك فلا يوجد اختطار لحدوث الحمل.

النزف الاختراقي Break-through bleeding (نزف

بالأيام التي تؤخذ فيها الحبة الفعالة) يمكن أن يعني ذلك تطلب جرعة أعلى من الإستروجين أو البروجسترون. يلاحظ بأن الحبوب الفاتنة أو المتأخرة، التأثير الدوائي (راحه) أو العدوى المنقولة جنسياً مثل الناجمة عن المتدثرة Chlamydia، قد تسبب أيضاً نزفاً اختراقياً.

منع الحمل المقنصر على البروجستوجين**PROGESTOGEN - ONLY CONTRACEPTION**

يوجد المستحضر الفموي *the oral formulation* ("الحبة الصغيرة") كل يوم، يجب أخذها في الوقت نفسه كل يوم (خلال 3 ساعات). إن حبة منع الحمل التي تقتصر على البروجستوجين أقل فعالية ولكنها أكثر أماناً (إد لا تأثير لها على تخثر الدم) من المستحضرات المشتركة.

الغرسات تحت الجلد *subdermal implantation* التي تطلق الهرمون ما زالت قيد الاستعمال؛ يمكن نزعها جراحياً في حال تطور التأثيرات الضائرة أو الرغبة في الحمل. تحتوي العيدان المرنة *flexible rod* على سبيل المثال الإيتونورجيستريل *etonorgestrel* (إمبلانتون *Implanton*) وتغرز في السطح السفلي من الذراع العلوي وتحقق منع الحمل لمدة ثلاث سنوات (ستين عند النساء المصابات بفرط الوزن بسبب التراكم الدموي المنخفضة لديهم). يجب نزع العيدان بعد انقضاء مدة الفعالية.

البروجستوجين داخل العضل Intramuscular proge-

stogen. تُعادل الحقنة المذخريّة بنجاعتها الحبوب المشتركة لمدة 3 أشهر وتُعد بديلاً عنها. وتعمل على تثبيط الإباضة، وتحمل مخاط عنق الرحم أيضاً غير نفوذ للطفاف.

إن منع الحمل المقنصر على البروجستوجين ملائم ولاسيما

• مستحضرات مرتفعة الإستروجين (50 ميكروغرام) مع المنخفضة البروجستوجين أو المرتفعة البروجستوجين مثل أوفران Ovran والورينيل 1 norinyl-1.

يجب وصف الهرمون بجرعة إجمالية منخفضة عموماً بحيث تكون ملائمة (ضبط جيد للدورة وتأثيرات جانبية صغرى)، ويجب البدء بالمستحضر الأول الذي ذكر قبل قليل، لتمييز أن المطاوعة التي تُعد هامة خصوصاً بجرعة 20 ميكروغرام.

مشكلات شائعة Common problems

الحبة الفاتنة Missed pill: يشير التالي إلى الحبة المشتركة (راجع لاحقاً من أجل حبة البروجسترون فقط).

• إذا تم تذكر الجرعة المخطوفة omitted خلال 12 ساعة فيجب أخذها فوراً وتؤخذ الجرعة التالية في رمتها المعتاد.

• إذا انقضى أكثر من 12 ساعة، يتبع الإجراء نفسه المذكور سابقاً ولكن يجب إضافة استعمال مع الحمل العازل لمدة سبعة أيام (أو الامتناع). حيث يعود التأثير المُحصن لمخاط عنق الرحم خلال 48 ساعة، ويحتاج لمدة سبعة أيام لضمان التثبيط الفعال للإباضة الذي يمكن أن يتبدى بالحبة الفاتنة¹⁵.

وقد ترتبك المرأة بسبب التدبير الذي يتضمن أخذ الحبة كل يوم (الحبوب الوهمية) وستحتاج إلى النصيحة.

انزعاج الأمعاء الداغل Intercurrent gut upset. إذا

بقيت المريضة بجرعة؛ أو إذا حدث القيء بعد ثلاث ساعات من تناول الحبة فيجب التصرف وكأن الحبة قد فاتتها (أعلاه). يمتص الهرمون بسرعة ولكن في حالة الإسهال الوخيم فقط قد تتداخل بدرجة هامة مع النجاعة¹⁶. ولكن في حال وجود الشك، من الحكمة استعمال طريقة العازل لمدة سبعة أيام بعد النائية Episode.

¹⁵ إذا كانت هذه الأيام السبعة في البداية الروتينية المقصودة لأيام خالية من الحبوب، فإن الدورة التالية يجب أن تنبع بدون فجرة، ولذا يتأخر الحيض لمدة شهر (رابطة تنظيم الأسرة Family Planning Association).

¹⁶ Orme M et al 1991 Unintended pregnancies and contraceptive use. British Medical Journal 302 789.

ثلاثة أشهر. عندما يحقن ما بين اليوم الأول والخامس من الدورة الحوضية، فإن منع الحمل يبدأ مباشرة. إما إذا أعطى بعد اليوم الخامس، فإن ذلك يتطلب استعمال منع الحمل الحائلي مدة سبعة أيام. يمكن البدء بالديو بروفيرا في خلال الأيام الخمسة الأولى من الولادة أو الإجهاض؛ إن البدء المباشر بعد الولادة قد يسبب نزفاً ثقيلاً، ولذا فالانتظار حتى الأسبوع السادس بعد الولادة هو الأفضل.

يُفرغ الميكرودوكسي بروجسترون أسيتات ومستقبلاته في لبن الثدي، لذا يجب الانتظار حتى الأسبوع السادس من الولادة عند النساء المرضعات قبل البدء بالديو بروفيرا. عندها يصبح الجهاز الإنزيمي عند الرضيع أكثر نضجاً. يعدّ التوربيسترون إينشات 200 ميلي غرام (نوريسترات Noristerat) أقصر فعلاً من الديو بروفيرا، أي ثمانية أسابيع، ويستعمل لمنع الحمل بعد إعطاء لقاح الحصبة الألمانية (rubella) وحتى يبدأ أثر استئصال الأسهر vasectomy عند القرين. يمكن استعماله لمدة طويلة ولكن لنساء محدّدات فقط.

منع الحمل التالي للجماع (صباحاً بعد الحبة)¹⁷ ومنع الحمل التداركي

POSTCOITAL (morning after pill) AND EMERGENCY CONTRACEPTION

إن الاختطار الإجمالي للحمل التالي لاتصال وحيد غير مُحصّن في أي يوم في الدورة الحوضية هو حوالي 2 - 4%. يكون الاختطار من فعل وحيد أعلى (20 - 30%) في الأيام قبل الإباضة وبعدها مباشرة. يمكن التوقّي من الحمل قبل الانعراس بعرقلة الترتيبات الهرمونية الطبيعية؛ قد يكون طُرز فعلها بتأخير الإباضة أو منعها أو الوقاية من انعراس البيضة المحصنة.

قد يكون منع الحمل التالي للجماع ناجحاً حتى 72 ساعة بعد فعل وحيد من الاتصال غير المحصن. تتضمن الطريقة الشائعة أخذ حبة واحدة من الليفونورجيستريل 750 ميكروغرام (ليفونيل 2: Levonelle 2) حالماً يمكن ذلك بعد الاتصال ثم تؤخذ الحبة الثانية بعد 12 ساعة (لكن ليس بعد

عند النساء اللواتي لديهن مانع مطلق لاستعمال الإستروجين، مثل وجود سوابق الانصمام الحفاري، عند المدحجات بعسر أكثر من 35 عاماً (اللواتي يرفضن الإقلاع عنه)، وعند المصابات بالسكري. لا يعدّ فرط ضغط الدم مانع استعمال مطلق لمعظم الحبوب المركبة الفعالة إذ توجد نسبة من النساء المصابات بفرط ضغط الدم المعتمد على الإستروجين (وعالياً ما يكون لدى مثل هؤلاء النساء فرط ضغط الدم سوباً حتى يتعرضن لمستويات متزايدة من الإستروجين). يستعمل من قبل النساء المرضعات حيث يتداخل مع اللبن بدرجة أقل من الحبوب المشتركة.

إن المدى المسموح للجرعة الفموية الفائتة missed oral dose أقل مما هو في الحبوب المشتركة. فإذا تأخرت الجرعة أكثر من ثلاث ساعات فيجب أخذها فوراً وتستعمل طريقة الحائل barrier method لمدة سبعة أيام. أما في حالة القيء، أو الإسهال الوحيم، أو تناول الدواء المعرض للإنزيم فيكون التصرف مماثلاً لما سبق.

يقوم النزف الرحمي الناتج erratic بتحديد هام لاستعمال الحبوب المقتصرة على البروجستوجين إذ تكرهها العديد من النساء كراهية مفهومة. قد لا يوجد نزف لأشهر أو قد يوجد نزف متواتر وغير منتظم. قد يكون الحمل المتنبذ ectopic pregnancy أكثر تواتراً بسبب البيضة المحصنة التي تحتجر في البوق fallopian tube للمحمد وطيفياً. تعد التأثيرات الصائرة الأخرى عموماً أقل من الحبوب المشتركة (لا يتأثر تخثر الدم). تتضارب المعطيات حول سرطان الثدي لكنها مطمئنة بدرجة عالية. وتحدث كيسات المبيض أكثر عند مستعملات الحبوب البروجستوجينية التركيب فقط.

تتضمن المركبات البروجستوجينية الفموية المستعملة: البورجيستريل، الليفونورجيستريل، الإيثينودينول، النورايتيسترون، الديزوجيسنريل (مثل: نوريدي Noriday، مكرونور Micronor، فيمولين Femulen)، ميديروكسي بروجسترون (ديو - بروفيرا Depo - provera) (العمر النصفي 28 ساعة) وهو ذو إطلاق مستمر (مستعلق مائي aqueous suspension) يعطى حقناً عميقاً داخل العضل كل

¹⁷ مثل الشعبي الذي يُصلّ النساء (راجع النص أدناه).

الإهمال) في المحكمة.

مضادات الميكروبات الواسعة الطيف *Broad spectrum antimicrobials*، تقص مضادات الميكروبات الواسعة الطيف مثل الأمبيسلين Ampicillin، والدوكسي سيكلين Doxycycline، نجاعة مانعات الحمل الفعوية المشتركة بإقصائها النبيت الجرثومي الذي يستقلب الإيثينيل إيستراديول في الأمعاء العظيمة ويجعلها متوفرة لعودة الدورة recycling. يجب أخذ تدابير منع الحمل الإضافية الأخرى خلال المساق القصير للمعالجة بمضاد الميكروبات ولمدة سبعة أيام بعد ذلك. عندما يكون المساق العلاجي طويلاً، أي أكثر من 3 أسابيع فإن الجرثوم يمتلك الزمن للشفاء عبر تطوير المقاومة وتكون الاحتياطات الإضافية غير ضرورية بعد انقضاء أسبوعين كاملين.

الأسلوب الوطائي النخامي لمنع الحمل HYPOTHALAMIC/PITUITARY HORMONE APPROACH TO CONTRACEPTION

(راجع الغونادوريلين)

طرق أخرى لمنع الحمل

OTHER METHODS OF CONTRACEPTION

اللواكب الرحمية النحاسية *copper intrauterine devices* تستعمل كثيراً، وهي ذات فعالية عالية (أكثر من 99% لمدة سنة واحدة) لخمس سنين أو عشر سنين أحياناً. وهذه الطريقة ذات فائدة ولاسيما عند النساء فوق الأربعين عاماً عندما تصبح الأندروجينات في مانعات الحمل الفعوية ممنوعة الاستعمال تدريجياً وكذلك قد يستعمل اللولب عند النساء في حلال مرحلة الإياس. يقي اللولب من انغراس البويضة المخصبة، ويمتلك تأثيراً إضافياً مضاداً للإخصاب الناجم عن تعزيز التأثير السمي لأيونات النحاس على الأعراس gametes.

النوربلانت *Norplant* يتألف من ست كبسولات من السيليكون المرن flexible silicone capsules غير القابل للتدرك الحيوي nonbiodegradable، الذي يطلق لبفونورجيستريل بمعدل 30 ميكروغرام في اليوم على مدى خمس سنين. لم يعد هذا المستحضر متاحاً ولكن الفرسات التي طبقت عند بعض النساء قد يحافظ عليها حتى عام 2004. ويفضل الآن استعمال العود المفرد single rod القصير

تجاوز أكثر من 16 ساعة¹⁸. يعدّ القيء بهذا التدبير نادراً، ولكن إذا حدث في خلال ثلاث ساعات بعد أي جرعة يجب أخذ قرص آخر مباشرة. وهو متاح "دون وصفة طبية" over the counter. يعطى مثلاً دون وصفة، في المملكة المتحدة من قبل الصيدلة المتدربين.

إذا كان الحمل موجوداً فلن تسبب المعالجة إحهاضاً، وتوحي البيات بأنها لن تؤذي الجنين. ولا ترخص الإجراءات باستعمال هذا الأسلوب لأكثر من دورة واحدة.

للتأثير الدوائي مع موانع الحمل الستيرويدية

DRUG INTERACTION WITH STEROID CONTRACEPTIVES

تستعمل الآن الجرعات الفعالة الأدنى بصفة خاصة وهناك فرق قليل بين النجاح والفشل إذا حدث اضطراب في الامتصاص، التوزع والاستقلاب. يجب مراقبة أي دواء إضافي قيد التناول على نحو حاسم خشية نقص النجاعة.

التحريض الإنزيمي *Enzyme induction* إن الريفامبيسين rifampicin والريفابوتين من محرضات لإنزيمات الاستقلاب الدوائي الكبدي. إن المثال الكلاسيكي لعشل المعالجة بالحبوب المركبة هو السرف الاختراقي والحمل عند النساء الفتيات المعالجات بالريفامبيسين في حال السل، أو التهاب السحايا لاستئصال حالة الحمل. ينجم عن تعزيز استقلاب الستيرويدات فشل مانع الحمل. تسبب مضادات الصرع (الفينيتوين والكربامازين ولكن ليس فالبروات الصوديوم) احتطاراً مشابهاً. تُشكّل جميع الأدوية التي تحرض الإنزيمات الكبدية في الحقيقة (راجع الفصل 7) سواء أكانت موصوفة أم أعطيت ذاتياً (الكحول، تدخين التبغ) احتطاراً على نجاعة مانع الحمل ويجب أن تراجع الوصفة بأسلوب نوعي لدراسة تأثيرها. لقد حدثت الحمل عند النساء اللواتي أخذن مانع الحمل وترعى بدواء مضاد للصرع وقد أدين الأطباء (من أجل

¹⁸ بقي البموروجيستريل من حوالي 95% من الحملات المتوقعة إذا أُخذ خلال 24 ساعة، ومن حوالي 85% إذا أُخذ خلال 48 ساعة ومن حوالي 58% إذا أُخذ خلال 72 ساعة. (Grimes D et al 1998 Lancet 352, 428 - 433).

الملخص

- تستعمل الهرمونات النخامية المتعددة والعوامل المطلقة للوطائية في التشخيص أو العلاج
- يستعمل الفاروبرسين (كهرمون مضاد للإدرار البولي) من أجل التأثير المضيق للأوعية (في معالجة نوالي المريء) ومن أجل الفعل المضاد للإدرار البول.
- يتضمن الاستعمال العلاجي الرئيسي للهرمونات النخامية هرمون النمو (النخامية الأمامية) وللنخامة الخلفية: الأوكسيتوسين والفاروبرسين.
- يتضمن التدخل العلاجي الرئيسي للمحور الوطائي النخامي العضو المستهدف ضبط الهرمونات التكاثرية، ولا سيما عند النساء.
- يستعمل كبت إنتاج الاستروجين و/أو الأندروجين في معالجة الأورام التي تنبته بها: مثل أورام الثدي ولورام البروستات.
- تتضمن المعالجة عند النساء كبت الإباضة (موانع الحمل)، تنبيه الإباضة (معالجة العقم) أو محاكاة الوظيفة الصماوية المبيضية (المعالجة بالإعاضة الهرمونية التالية للأنثوس HRT).

منع الحمل الذكري (الجموعي)

MALE CONTRACEPTION (systemic)

قد يكبت الإنطاف spermatogenesis من خلال التدخل

مع:

- التحكم الصماوي خارج الغدة التناسلية، مثل المحور الوطائي/النخامي/الغدي التناسلي
 - الفعل المباشر على إنطاف الغدة التناسلية
 - اللقاحات، المنتجة لأضداد النطاف.
- يتضمن هذا الأسلوب إعطاء الأندروجين أو توليفة من الأندروجين مع الدندرون، أو البروجسترون، أو الإستروجين، أو الغونادوريلين كذلك.
- يعدّ المازل الذكري وادعمال الأسهر أسويين شائع الاستعمال كموانع حمل ذكورية في الممارسة.

الاضطرابات الحيضية Menstrual disorders

الضهي Amenorrhea، الأولي أو الثانوي يتطلب تشخيصاً من قبل اختصاصي الغدد الصم. أما عندما يكون السبب فشل الإنتاج الهرموني، فتستطب المعالجة بالإعاضة الدورية.

الأجل (2-3 أعوام) الذي يحتوي إيتونو جيستريل (Implanon).
المستحضرات المهبلية vaginal preparations المستعملة لأجل إيقاف النطاف، أو قتلها (مبيد النطاف spermicide)، تستعمل لإضافة المأمونية safety لمختلف موانع الحمل الميكانيكية. لا يعول على هذه المستحضرات كثيراً وبسعي استعمالها وخذها فقط في حالة الطوارئ. تصم المواد المستعملة المونواكزينول nonoxinol (مواد فاعلة بالسطح surfactants) تبدل نفوذية الغشاء البروتيني الشحمي للنطاف) على شكل فرجة pessary أو هلامة gel أو رغوة.

المرلقات lubricants ذات الأساس الزيتي تسبب فشل العازل الذكري المطاطي rubber condom والعارل الأنثوي المانع للحمل diaphragms؛ تعمل العديد من "المرلقات" بسهولة مثل كريمات الأيدي وكريمات الطفل الرضيع، ولكن لا يحدث ذلك بالمرلقات ذات الأساس الزيتي. إن الجهاز devices المانعة للحمل المصنوعة من البولي يوريثان polyurethane مثل العازل الأنثوي (فيميدون femidon)، لا تؤثر كثيراً.

علاقة اختطار منع الحمل مع منافعه

RISK OF CONTRACEPTION IN RELATION TO BENEFIT

إن معدل ألوفيات الناجمة عن تناول حبوب منع الحمل الفموية أقل من تلك الناجمة عن لعب الكريكت cricket أو كرة القدم (في بريطانيا) وأقل بكثير من تلك الناجمة عن السباحة (750 رجل و250 امرأة سوياً في بريطانيا). قد يتوقع من سائق السيارة أن يقبل بالمستشفى مرة كل عشرين عاماً نتيجة حادث طريق. بالمقابل يجب على المرأة أن تستعمل موانع الحمل الفموية لمدة 2000 عام حتى تتعرض لفرصة مشابهة تعرى إلى نائفة خثارية Thrombotic episode.

إن أي خطر فردي لموانع الحمل الفموية يجب أن يقارن مع منافعها، ليس على الفرد فقط بل أيضاً على المجتمع، وهي على سبيل المثال إجهاض جنائي ومحرض ذاتياً أقل، إنجاب غير مرغوب للأطفال أقل، تخفيف سرعة ازدياد السكان العالمي مع التخليص من الجوع والبؤس.

الأدوية قيمة علاجية لفقد الدم الحيضي المفرط المصاحب لاستعمال اللولب المانعة الرجحية للحمل.

يجب أن ينظر إلى المعالجة الهرمونية أيضاً كاختيار علاجي ثالث فقط عند النساء اللواتي لا يحتجن لمنع الحمل كعرض مواز. أما المركبات البروجسترونية فهي فعالة فقط إذا أعطيت لمدة 21 يوماً في كل دورة. يفيد حبوب منع الحمل المشتركة في النزف اللاإباضي الذي يوهم بوجود الدورة. يُدافع عن استعمال الجهار المطلق لليفونورجيستريل داخل الرحم (ميرينا Mirena) كبديل عن الجراحة¹⁹.

زمن الحيض THE TIMING OF MENSTRUATION

توجد أحياناً أسباب صاغطة Pressing reasons للوقاية من الحيض في رمنه الطبيعي، ولكن يتضح تعذر إجراء ذلك في اللحظة الأخيرة.

تأخير الحيض Menstruation can be postponed يمكن تأخير الحيض بالإعطاء الفموي للنورثيسترون 5 ملغ ثلاث مرات يومياً، الذي يبدأ قبل ثلاثة أيام من البدء المتوقع؛ يحدث النزف بعد 2 - 3 أيام من السحب. تستطيع النساء اللواتي يستعملن حبوب منع الحمل الفموية المركبة (لديهن 7 أيام استراحة دون حبوب) أن يتابعن ببساطة بالحبوب الفعالة التي توقف الحيض بصفة طبيعية لمدة 7 أيام.

على الرغم من عدم وجود بينة على الضرر الذي يلي مثل تلك المناورات فمن الواضح أنه من غير الحكمة ممارستها كثيراً.

¹⁹ اعتمدت دراستان تأثير تقدم هذه المعالجة لنساء اللواتي ينتظرن دورهن في استعمال الرحم قُدِّمَت المداوية لحوالي 50 امرأة في (دراسة الأولى، وانسحبت 82% (50/41) من النساء من قائمة الانتظار نتيجة لذلك (بارميتون وبون سمكين 1997، مجلة البريطانية للتوليد والأمراض النسائية 104، 614 - 616). تبين بدراسة قام بها لاهاتسناك ورملاؤه (نشرت في مجلة الطبية البريطانية عام 1998 العدد 316 صفحة - 1126) باختيار عينة عشوائية من النساء من قوائم الانتظار لمتابعة التدبير الحالي أو لاستعمال الجهار المطلق لليفونورجيستريل داخل الرحم؛ أُلقيت الجراحة عند 64% من النساء اللواتي استعملن هذا النظام بالمقارنة مع 14% من النساء اللواتي لم يستعملن هذا الجهار

غزارة الطمث Menorrhagia قد تتصاحب مع دورات إباضية ولا إباضية. ولا بد من تمسرها عن الحيض في كل دورة. تشير الدورات المبيضية الإباضية إلى دورات حيضية منتظمة بينما تؤدي الدورات اللاإباضية إلى حيض غير منتظم، أو إلى ضَهَى Amenorrhea وخيم. يعدُّ هذا التمييز حاسماً في التدبير العلاجي. وتشير الدورات الإباضية واللاإباضية إلى فقدان مفرط للحيض عند غياب الشذوذات الأخرى؛ والتي تدعى النزف الرحمي الناجم عن سوء الوظيفة. لا تسبب الاضطرابات الصماوية فقداناً مفرطاً للحيض، وتستثنى من ذلك العواقب الصماوية لعدم الإباضية. تعدُّ اضطرابات الإرقاء من الأسباب النادرة لغزارة الطمث. إن فقر الدم يعوز الحديد هو أحد عواقب فقدان الحيض المفرط. إن غزارة الطمث هي السبب الأشيع لفقر الدم الناجم عن عوز الحديد في العالم الغربي.

إما أن تكون المعالجة الطبية لغزارة الطمث معالجة هرمونية أو غير هرمونية. فعندما لا يوجد عيب هرموني فإن استعمال المعالجة الهرمونية لا يصحح الاضطراب المستبطن لكن ذلك يفرض مجرد ضبط خارجي للدورة. يعدُّ تضبيب الدورة عند العديد من النساء قضية هامة مثل درجة غزارة الطمث.

ثمة خططان رئيسيان لمعالجة غزارة الطمث المتصاحب مع الدورات الإباضية هما المعالجة غير الهرمونية، حمض الترانيكساميك tranexamic acid (مضاد لحل الفيبرين) ودواء مضاد للالتهاب لا ستيرويدي مثل حمض ميفيناميك mefenamic acid 500 ميلي غرام عندما يصبح فقدان الدم غزيراً، يتبع بحوالي 250 ميلي غرام ثلاث مرات يومياً. لقد ظهرت فعالية هذه العلاجات، من خلال التجارب العشوائية، وتقدير عن مراعاة المعالجة المجموعية. يقص حمض الترانيكساميك من فقدان الحيض بحوالي النصف أما الأهمية المضادة للالتهاب اللاستيرويدي فتتقصه بحوالي الثلث. يمتلك هذان الدواءان ميزة إمكانية أخذ الدواء خلال الحيض نفسه وهما مفيدان ولاسيما عند النساء اللواتي لا يحتجن منع الحمل أو لا يرغبن باستعمال معالجة هرمونية. تمتلك هذه

لاحظ بأن هذا الاستعمال للبروجستيرون يجب أن لا يتم في حال وجود احتمال للحمل.

انتباز بطانة الرحم Endometriosis. تركزت المعالجات الطبية لانتباز بطانة الرحم Endometriosis على التبديل الهرموني للدورة الحيضية بمحاولة لإحداث حمل كاذب أو الطمث الكاذب أو اللاباضة المرمنة. يعتقد بأن هذه الحالات تصعب الوسط المثالي لنمو بطانة الرحم وصيانتها ولا تتداد غرسات انتباز بطانة الرحم. بسبب الدنانرول 600 - 800 ميلي غرام يومياً عدم الإباضة من خلال الزيادة المفاجئة لإفراز الهرمون الملوتن في منتصف الدورة، تثبيط العديد من الإنزيمات في السيل الاستيرويدي المنشأ steroidogenic، وزيادة تراكيز التستوستيرون الحر في المصل.

بسبب الميغاستروستيرون تساقط النسيج الطائسي الرحمي، مع ضمور نهائي. تحدث التأثيرات الضائرة بالحرارة المحفزة (20 - 30 ميلي غرام) أو العالية (100 ميلي غرام/ يوم) وتتضمن النزف الرحمي الشاذ، الغثيان، مضض الثدي، واحتباس السوائل والاكتئاب. تزول هذه التأثيرات الضائرة بعد إيقاف الدواء. جيستريون *Gestrinone* 5 - 10 ملغ/ أسبوع هو سترويد مضاد بروجيستيروني يسبب انخفاطاً في تراكيز مستقبلات الإستروجين والبروجستيرون، وانخفاطاً بنسبة 50% في التراكيز المصلية للإسترايول. تتضمن التأثيرات الجانبية الأندروجينية الصوت العميق، والوزب (كثرة الشعر) والضحامة الطرية وهي تأثيرات ممكنة متعددة العكس.

تحرص التوليفة المكونة من الإستروجين والبروجستيرون حملاً كادياً هرمونياً. يستعمل مابع الحمل القموي المستمر أو الدوري (21 حبة فعالة متبوعة بالدواء الغفل لمدة 7 أيام). إن هذين التديرين فعالان. ويعدّ الضهّي الناجم عن الاستعمال المستمر ميزة عند النساء المصابات بعسر الطمث. تنقص ناهضات الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية GnRH إفراز الهرمون المنبه للحريب، وإفراز الهرمون الملوتن مما ينجم عن ذلك قصور الغدد التناسلية مع نقص موجهة الغدد التناسلية، وضمور بطانة الرحم والضي amenorrhea. يعطى GnRH

داخل الأنف أو تحت الجلد أو داخل العضل، مع تواتر إعطاء مريع باليوم كل ثلاثة أشهر. تتضمن التأثيرات الجانبية أعرافاً من غط أعراف الإياس menopausal لقص إستروجين الدم Hypoestrogenism (مثل السزف المهبطي العابر، هبات الحرارة أي البيخ - Flashes، الجفاف المهبطي) ويمكن الوقاية من ذلك بالإعطاء المتواقت للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT بجرعات ملائمة للمرحلة التالية للإياس postmenopausal.

على الرغم من توجيه معالجات انتباز بطانة الرحم نحو العرسات نفسها، فإنه يمكن معالجة الأعراض مباشرة. غالباً ما تستعمل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAID مثل الديكلوفيناك، الإيبوبروفين، حمض الميفاناميك لتفريج الألم المرافق لانتباز بطانة الرحم. تعدّ هذه الأدوية الخط العلاجي الأول عند النساء المصابات بألم حوضي الذي لم يثبت بأنه ناجم عن انتباز بطانة الرحم.

عسرة الطمث Dysmenorrhoea تنجم عسرة الطمث عن تقلص رحمي ناجم عن زيادة البروستاغلاندينات في الرحم خلال الدورات الإباضية. يمكن معالجتها بكت الإباضة (باستعمال الحبوب المشتركة أو النوريثيستيرون)؛ أيضاً باستعمال مضطبات تخليق البروستاغلاندينات مثل الأسبرين، الإندوميثاسين، النابروكسين. قد يُحتاج لإعطاء مسكن مضط لتخليق البروستاغلاندين (NSAID) أي إعطاء أحد مضادات الالتهاب اللاستيرويدية قبل عدة أيام من الحيض أو فقط في زمن الألم.

متلازمة التوتر السابق للحيض Premenstrual tension syndrome قد تنجم هذه المتلازمة عن فقدان التوازن الإفرازي الطبيعي للإستروجين والبروجستيرون لكن ما زالت معرفة هذه المتلازمة غير دقيقة. قد تكون العوامل النفسية الاجتماعية هامة. وتعدّ تأثيرات الغفل قوية. ليس من الضروري أن تكون الأدوية هي المعالجات المفضلة. ثمة بينات معها وبينات ضدها:

• تقيد الملح والسوائل إضافة إلى المدر التيازيدي في النصف الثاني من الدورة الحيضية حيث توحى الأعراض باحتباس السوائل.

إن الأوكسيتوسين التحليقي (syntocinon) هو منتج طبيعي نقي وليس ملوئاً بالفازوبرسين كالمسح الطبيعي الذي أصبح مهملًا obsolete.

يستعمل الأوكسيتوسين داخل الوريد لتحريض المخاض ومن أجل عطالة inertia الرحم أحياناً أو الزف أو حلال الإجهاض. غالباً ما يسبب تقلصات رحيمة نظمية مع الارتخاء فيما بينها، أي إنه يقلد نشاط الرحم الطبيعي. ويتطلب قرار استعمال الأوكسيتوسين مهارة خاصة.

إن عمر الأوكسيتوسين النصفى هو 6 دقائق، ويعطى تسريعاً داخل الوريد باستعمال مضخة (راجع أعلاه)؛ يجب أن يُشرف عليه أثناء إعطائه إشرافاً وثيقاً وتصحح الجرعة بحسب النتائج، إذ قد تسبب الجرعة المفرطة تركزاً رحيماً وأحياناً تمزقاً رحيماً، لذا يتطلب الرعاية القصوى.

يملك الأوكسيتوسين بنية قريبة من الفازوبرسين وليس من المفاجئ أن يملك كذلك نشاطاً مضاداً لإدرار البول (راجع أعلاه). قد يحدث تسمم مائي وعيم بالتسريب الوريدي المطول ولاسيما عندما يترافق مع إعطاء سوائل كبيرة الحجم. ويبدو أن تصاحب الأوكسيتوسين مع اليرقان الوليدي ناجم عن هشاشة الكرية الحمراء التي تسبب انحلالاً دموياً. يعطى الإرعوت الفلوانسي، أي أرغومتريين *ergometrine* بدلاً من الأوكسيتوسين كعلاج أولية للنزف بعد الوضع.

الأرغومتريين *Ergometrine* يسعمل لتقليص الرحم. وهو ناهض للمستقبلات الأدرينية ومستقبلات الدوبامين، ويفعل مباشرة بعد حقنه داخل الوريد. ينبه الرحم في جميع الأرمه، ولكنه أكثر حساسية في الحمل المتأخر (راجع أيضاً الأرغومتريين، الفصل 17).

يختلف الأرغومتريين والأوكسيتوسين في أفعالهما على الرحم. إذ ينتج عن الجرعات المعتدلة من الأوكسيتوسين تقلصات معممة بطيئة متداخلة مع ارتخاء كامل؛ يسبب الأرغومتريين تقلصات أسرع متداخلة مع تقلص توتري. تسبب الجرعات العالية من كلا المادتين تقلصاً توترياً مستمراً. ويلاحظ أن الأوكسيتوسين أكثر ملائمة لتحريض المخاض،

• بيريدوكسين *Pyridoxine* (فيتامين B₆، نيم الإنريم): يعطى 100 ميلي غرام/يومياً عن طريق الهم (ليس أكثر) ولمدة ثلاثة أشهر ويتخلل عنها إذا لم تكن هناك منفعة. قد تساعد في الاكتئاب والهيوحية بصفة خاصة.

• توليفة موانع الحمل الفموي الإستروجينية- البروجستوجينية.
• البروموكريتين، لاسيما في حال وجود ألم في الثدي.
• مشط تخليق بروتستغلاندين، مثل حمض الميفيناميك.

ألم الثدي الدوري *Cyclical breast pain*. قد يستجيب ألم الثدي عندما يكون وخيماً للاستعمال المستمر لحمض عامولينيك *Gamolenic acid* (إفاماست *Efamast*) فمويًا؛ هو حمض دهسي لا مشبع من أجل أغشية الخلية (المريضات اللواتي لديهن تراكيز منخفضة)؛ قد يفعل بإنقاص القبط الخلوي للبرولاكتين والهرمونات الميضية. قد يساعد أيضاً البروموكريتين والدانازول.

عضل الرحم Myometrium

الأدوية المحملة للولادة *oxytocics* تُعمل الولادة والبروستاغلانديات تُحرّض التقلصات الرحمية. تستعمل هذه الأدوية لتحريض الإجهاض، لتسريع المخاض، ولتصغير فقدان الدم من مقر المشيمة.

معجلات الولادة OXYTOCICS

أوكسيتوسين *Oxytocin* هو بيتيد هرموني من العدة النُحاميّة الخلفية. يسه التقلصات الرحمية عند الحامل التي تصبح أكثر حساسية في أوائها (عند الولادة). يمكن للمريضات المصابات بمرض في النُحاميّة الخلفية (النواله، *diabetes insipidus*) أن يخفّضن لمخاض طبيعي.

يطلق الأوكسيتوسين بأسلوب انعكاسي من النُحاميّة بعد عملية الرضاعة (يطلق أيضاً بالتسيه اليدوي للحلمة) وغالباً ما يسبب تقلصاً مباشراً لظاهرة العضلية في الثدي؛ يمكن استعماله لتعزيز هذف اللبن (بخاخ أنفي). له تأثير سريري آخر هام على ضغط الدم، إذ يمكن للجرعة المفرطة منه أن تنقص ضغط الدم.

تحريض الإجهاض INDUCTION OF ABORTION

يعطى Gemeprost مهلباً على شكل فرايج pessaries وهو البروستاغلاندين المفضل من أجل التحريض الطبي للإجهاض العلاجي المتأخر. ينضج Gemeprost عنق الرحم ويلينه قبل الإجهاض الجراحي ولا سيما عند الحرائس primigravida [أي اللواتي يحملن للمرة الأولى]. قد يعطى الميروبروستول عن طريق الفم أو مهلباً أو يعطى الجيميروست gemeprost لتحريض الإجهاض الطبي (استطباب غير مرخص في المملكة المتحدة). يمكن أن يسهل الميفيرونستون Mifepriston (راجع أعلاه) الذي يعطى قبل المعالجة الإجراء، من خلال تخمس الرحم على البروستاغلاندين وبذلك يحدث الإجهاض في زمن أقصر وبجرعة أقل من البروستاغلاندين.

تحريض المخاض وزيادته

INDUCTION AND AUGMENTATION OF LABOUR

يعطى الأوكسيتوسين تسريعاً وريداً بطيئاً كما سيرد، متشاركاً عادة مع بضع السلي amniotomy، ومع الديوبروستون على شكل أقراص مهبلية، وفرايج وهلامات مهبلية. قد يستعمل الميفيرونستون فموياً أو مهلباً لتحريض المخاض (استطباب غير مرخص في المملكة المتحدة). يوصي المعهد الوطني للامتيار السريري في المملكة المتحدة بما يلي:

- يفضل الديوبروستون عن الأوكسيتوسين في تحريض المخاض عند النساء ذوات الأغشية السليمة بعض الطر عن رقم الولادة ومظهر عنق الرحم؛
- إن الديوبروستون أو الأوكسيتوسين متعادلان في فعالتهما في تحريض المخاض عند النساء المصابات بتمزق الأغشية بغض النظر عن رقم الولادة ومظهر عنق الرحم؛
- تفضل مستحضرات الديوبروستون داخل المهبل عن المستحضرات التي تعطى داخل عنق الرحم؛
- يجب عدم البدء بالأوكسيتوسين لمدة ست ساعات تالية لإعطاء البروستاغلاندينات مهلباً؛

بينما يستعمل الأرغومتريين للوقاية من النزف بعد الوضع ولعجله، ويقص وقوع النزف بالاستعمال الوقائي الروتينسي (عموماً داخل العضل).
ثمّة ميرات لمزيج الأوكسيتوسين والأرغومتريين (سنتومتريين syntometrine).

البروستاغلاندينات PROSTAGLANDINS

(راجع الفصل 15 من أجل الرصف العام للبروستاغلاندينات).

تلي البروستاغلاندينات عنق الرحم (بفعلها على الكولاجين) وتمتلك تأثيراً قوياً معجلاً للولادة وتتضمن:

الدينوبروست Dinoprost (بروستاغلاندين $F_2\alpha$ ، $PGF_2\alpha$) (بروستين F_2 ألفا) والدينوبروستون Dino-prostone (بروستاغلاندين E_2 ، PGE_2) (بروستين E_2). تستعمل لتحريض المخاض وإلغاء الحمل بما فيها الإجهاض الفائت أو الجزئي وفي معالجة الرحي عُدارية الشكل hydatidiform mole؛ تعطى حقناً داخل السلوي (amniotic) أو خارجة، أو كأقراص مهبلية أو هلاماً داخل عنق الرحم، داخل الوريد أو فموياً. يتطلب استعمالها الفعال والمأمون (كما في ذلك اختيار طريق الإدخال) مهارة خاصة. تتضمن التأثيرات الضائرة القيء، الإسهال، الصداع، الحمى والتفاعل النسيجي الموضعي.

جيميروست Gemeprost (مضاهي بروستاغلاندين E_1) (سيرفجيم Cervagem) يستعمل داخل المهبل فيسبب تلي عنق الرحم قبل الإجراءات الجراحية في الأثلوث الأول من الحمل، ويستعمل مفرداً من أجل الإجهاض أو مشتركاً مع مركب مضاد بروجستروني (ميفيرونستون، راجع أعلاه).

الكربوبروست Carboprost (مضاهي بروستاغلاندين $F_2\alpha$) يستعمل في النزف بعد الوضع (المقاوم على الأرغومتريين والأوكسيتوسين) من أجل فعله المعجل للولادة. وهو ذو فعالية عالية. تتضمن تأثيراته الضائرة، فرط ضغط الدم، الربو والوذمة الرئوية.

isoxosuprine، التيربوتالين Terbutalin، الريتوردين ritordine، الساليوتامول salbutamol. يتصاحب استعمال هذه الأدوية بمضاعفات قلبية وعائية تضم تسرع القلب، نقص ضغط الدم. إن فشل البطين الأيسر الوحيم من الأمور التي يسهل شرحها، ولكنها أكثر تدميراً للمريضة أحياناً. ربما يكون من العوامل التحميل المفرط للسوائل (الناجم عن السواغ) وازدياد طلب القلب للأوكسجين من العوامل، ويكون الاحتطار أعلى بوجود الحمل المتعدد، وجود مرض قلبي سابق أو عدوى أمومية maternal infection. لابد من إعطاء ناهضة بيتا 2 مع حجم أدنى من السوائل المحففة بواسطة الديكستروز 5% (ليس ملحياً)، باستعمال حقنة ذات مضخة.

أما الجرعة الأولية للريتوردين ritordine داخل الوريد فهي 50 ميكروغرام/دقيقة، تزداد تدريجياً بحسب الاستجابة لحوالي 50 ميكروغرام/دقيقة كل 10 دقائق حتى تتوقف التقلصات أو تصل سرعة القلب إلى 140 ضربة في الدقيقة؛ يستمر لمدة 12 - 18 ساعة بعد وقف التقلصات (السرعة المعتادة - 350 150 ميكروغرام/دقيقة).

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FUTURE READING

- Bagatell C J, Bremner W J 1996 Androgens in men — uses and abuses. New England Journal of Medicine 334: 707-714, 1415
- Barrett-Connor E 1998 Hormone replacement therapy. British Medical Journal 317: 457-461
- Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz I M 2000 Medical termination of pregnancy. New England Journal of Medicine 342: 946-956
- Collaborative Group on Hormone Factors in Breast Cancer 1996 Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 347: 1703, 1713
- Glasier A 1997 Emergency postcoital contraception. New England Journal of Medicine 337: 1058-1064
- Goldberg A B, Greenberg M B, Darney P D 2001 Misoprostol and pregnancy. New England Journal of Medicine 344: 38-47

• عندما يستعمل الأوكسيتوسين لتحريض المخاض، فإن الجرعة الموصى بها تسرياً وريدياً²⁰ في البداية هي 0.002 0 001 وحدة/دقيقة تزداد على فترات أقلها 30 دقيقة حتى تصل لتراكيز أعظمية 3 4 كل 10 دقائق (0.012 0.032 وحدة كل دقيقة (الجرعة الأعظمية المرخص باستعمالها 0.02 وحدة/دقيقة).

الوقاية والمعالجة من النزف الرحمي

PREVENTION AND TREATMENT OF UTERINE HAEMORRHAGE

يمكن ضبط النزف الناجم عن الإجهاض الناقص بالأرغومترين والأوكسيتوسين (سينتومتريين) حقناً عضلياً. إن هذه التوليفة أكثر فعالية في الحمل الباكر مما لو أعطي كل دواء مفرداً.

يتضمن التدبير العلاجي الروتينسي للمرحلة الثالثة للمخاض إعطاء الارغومترين 500 ميكروغرام مع الأوكسيتوسين 5 وحدات (سينتومتريين) تعطى حقناً داخل العضل عند ولادة الكتف الأمامية أو بعد ولادة الطفل مباشرة. قد يعطى الأوكسيتوسين منفرداً حقناً داخل العضل في مقلدمات الارتعاج pre-eclampsia. تستعمل التدايير نفسها في معالجة النزف بعد الوضع. قد تعطى الأدوية نفسها داخل الوريد من أجل النزف الرحمي المفرط الناجم عن ونى الرحم Uterine atony. إن كربتوبروست Carboprost هو الدواء البديل في حالات النزف التي لا تستجيب للإرغومترين والأوكسيتوسين.

مرخيات الرحم UTERINE RELAXANTS

تُرخي ناهضات المستقبلات بيتا 2 الأدرينية الرحم وتعطى تسرياً داخل الوريد من قبل الأطباء المولدين لتثبيط المخاض المبسر premature labour. نذكر منها الإيزوكسوبرين

²⁰ يجب استعمال الأوكسوسين، بتخفيف معياري من 10 وحدات في كل 500 ملي لتر (تسريب 3 ميلي لتر/ساعة، تُعطى 0 001 وحدة/دقيقة)، أو، من أجل الجرعات الأعلى، 30 وحدة/500 ميلي لتر (تسريب 1 ملي لتر/ساعة، تعطى 0.001/دقيقة).

- hormone-replacement therapy. *New England Journal of Medicine* 345: 34–40
- Mendelsohn M E, Karas R H 1999 The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine* 340: 1801–1811
- Olive D L, Pritts E A 2001 Treatment of endometriosis. *New England Journal of Medicine* 345: 266–275
- Prentice A 1999 Medical management of menorrhagia. *British Medical Journal* 319: 1343–1345
- Vance M L, Mauras N 1999 Growth hormone therapy in adults and children. *New England Journal of Medicine* 341: 1206–1216
- Vessey M P et al 1989 Mortality among oral contraceptive users: 20 year follow-up of women in a cohort study. *British Medical Journal* 299: 1487–1491
- Wyatt K et al 2001 Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *British Medical Journal* 323: 776–780
- Greendale G A, Lee N P, Arriola E R 1999 The menopause. *Lancet* 353: 571–580
- Gruber C J et al 2002 Production and actions of estrogens. *New England Journal of Medicine* 346: 340–352
- Huime J A F, Lambalk C B 2001 Gonadotrophin-releasing-hormone-receptor antagonists. *Lancet* 358: 1793–1802
- Kemmeren J A, Algra A, Grobbee D E 2001 Third generation oral contraceptive and risk of venous thrombosis. *British Medical Journal* 323: 131–137
- Kubba A, Guillebaud J, Anderson R A, MacGregor E A 2000 Contraception. *Lancet* 356: 1913–1919
- Lamberts S W, de Herder W W, van der Lely A J 1998 Pituitary insufficiency. *Lancet* 352: 127–134
- Manson J E, Martin K A 2001 Postmenopausal

Vitamins, calcium, bone

الفيتامينات، الكالسيوم، العظم

الملخص

وُصفت هنا المظاهر الفارماكولوجية الرئيسية للفيتامينات. ولما المظاهر التقنية، الوظيفة الفيزيولوجية، والمصادر والمتطلبات اليومية ومتلازمات العوز (الأولي والثانوي) فتوجد في أي كتاب طبي دراسي.

• فيتامين A: الريتينول retinol.

• فيتامين B: المركب.

• فيتامين C: حمض الأسكوربيك.

• فيتامين D: الكالسيوم، الهرمون الدريقي PTH، الكالسيتونين، الفسفونات الثنائية.

• معالجة اضطرابات الكالسيوم والمنظم.

• فيتامين E: توكوفيرول.

يُفترض، لكن لم يثبت، بأن أعوز الفيتامين دُوِّنَ السريرية subclinical قد تكون سبباً للعديد من اعتلالات الصحة المرنة وهي مسؤولة عن العدوى. ولقد أدت هذه الفكرة إلى استهلاك هائل لمستحضرات الفيتامينات، التي تعدُّ بالنسبة لمعظم المستهلكين ليست أكثر من قيمة الغُمل placebo. الحمد لله فإن أغلب الفيتامينات غير سامة بالمقارنة، ولكن الإعطاء المطول للفيتامين D أو A قد يسبب تأثيرات اعتلالية خطيرة.

تقع الفيتامينات في مجموعتين:

• الفيتامينات الذوابة في الماء: مجموعة B و C

• الفيتامينات الذوابة في الدهون: A، E، D و K

فيتامين A: الريتينول Vitamin A: retinol

يكتف المصطلح الجَنَس generic term للفيتامين A مراداً تمتلك أفعالاً بيولوجية لريتينول والمواد ذات العلاقة (تسمى ريتيناليات الشكل retinoids)، تتضمن الوظائف الرئيسية للريتينول:

• دعم الظهارة الطبيعية

• تشكيل ريتينال retinal كيمياء ضوئي

• تعزيز الوظائف المناعية

• التحصين ضد العدوى وربما ضد بعض السرطانات.

يؤدي عوز الريتينول إلى حُؤول metaplasia وفَرْطُ الثَّقَران hyperkeratosis في أنحاء الجسم كافة. يُعد هذا الحُؤول استذكّاراً reminiscent للمرحلة المبكرة لاستحالة النسيج الطبيعي إلى سرطان.

الفيتامينات هي مواد أساسية من أجل الاستقلاب الطبيعي ويجب أن يكون إمدادها الرئيسي من النظام الغذائي (القوت diet).

لا يستطيع الإنسان تخليق الفيتامينات في الجسم باستثناء بعض الفيتامين D في الجلد والنيكوتيناميد من الترتوفان. قد يؤدي نقص فيتامين معين إلى مُتلازمة عوز نوعية. قد يكون ذلك أولياً (النظام الغذائي غير الكافي)، أو ثانوياً، ينجم عن فشل الامتصاص (شذوذ معوي أو إسهال مزمن)، أو ازدياد الاحتياجات الاستقلابية (النمو، الحمل، الإرضاع، فرط الدرقية).

إن أعوار الفيتامينات المتعددة شائعة وتسبب صوراً سريرية متقاربة. ثمة العديد من المستحضرات المرددة وعديدة الفيتامينات لتوفير الوقاية والعلاج.

إد شعر بقرحات في قدميه وقد أصيب بالصدمة لرؤية قدميه بدون جلد تماماً. حيث انفصل جلد الأخصصين الثخينين وأفضل ما فعله تحت وطأة هذه الظروف: أنه لطخ الجلد الجديد باللاتولين lanoline... وربط العصاب bandages إلى جلد ظهر الأخصصين¹.

يعدّ الفيتامين A ومشتقاته ماسخاً teratogenic بالجرعات الفيزيولوجية المذكورة سابقاً، مثلاً في المعالجة الدوائية (من أجل الاحتياطات، راجع استعماله في العُدّ والصدفية، الفصل 16). قد تأخذ الحامل السليمة المتحمسة على نحو مضلل إضافات supplements من تلقاء نفسها مما يسبب خطراً على الجنين. تنصح جمعية المسخّيات Teratology Society بأن لا تزيد الإضافات عن 8000 وحدة دولية (2400 مكروغرام/اليوم).

الجرعة المفرطة الحادة Acute overdose: لقد أصبح المسافرون مصابين بالعلة بأكلهم أكباد اللواحم القطبية:

لا يأكل الأسكيمو أبداً كبد الدب القطبي، المعروف بسميته، وكذلك يتفادى كلاب الأسكيمو أكل كبد الدب القطبي لحكمة حريرية. إن الذين يسحرون من الأسكيمو يخافون كلاب الأسكيمو husky، ويفريهم التمتع بقسم من كبد الدب القطبي - تصحح شهرتهم جامعة بالقرب من القطب الشمالي - يستهلكون حتى 10 مليون وحدة دولية من الفيتامين A (المتطلب اليومي هو 5000 وحدة دولية). يعدّ هذا كثيراً جداً من شيء جيد، وسرعان ما سيحدث التعشي diner نفسه مصاباً بالعاس ثم يتقلب عليه الصداع والقيء بعدها، وأخيراً يفقد الطبقة الخارجية من جلده².

فيتامين B المركب Vitamin B complex

لقد صنّفت بعض المواد المختلفة الواسعة، من أجل الملائمة، على أنها "فيتامين B المركب". تتضمن المواد المستعملة في المعالجة الدوائية ما يلي:

الثيامين (B₁) Thiamine: يستعمل الثيامين فموياً لغايات

يستعمل الريتينول ومشتقاته بجرعات تفوق الاحتياجات التغذوية، كما في المعالجة الدوائية، أدواء الجلد المحتل القرون (الصدفية، العُدّ Acne)، وفي ابيضاض الدم.

لترتينوين Tretinoin هو حمض الريتينويك retinoic، يستعمل في العُدّ Acne تطبيقاً موضعياً، راجع الفصل 16، وفموياً لتحريض هدأة ابيضاض السلالتف النقوية promye-locyte leukaemia.

إيزوترتينون Isotretinoin: هو مُصاوغ isomer لحمض الريتينويك (عمره النصفي 20 ساعة). يستخدم فموياً في العُدّ (راجع الفصل 16). يُعدّ فعالاً في الوقاية الثانوية من الأورام الأولية عند المرضى الذين عُولجوا من أجل السرطانة الحرشفية الخلايا squamous cell carcinoma في الرأس والعنق.

أستيريتين Acitertin: هو مشتق حمض الريتينويك (عمره النصفي 48 ساعة). يستعمل فموياً من أجل الصدفية (راجع الفصل 16).

ريتينول Retinol يستعمل هو نفسه في الوقاية والمعالجة من الغوز (عمره النصفي 7 - 14 يوماً).

الآثار الضائرة Adverse effects

تحدث الآثار السمية بالمداخل العالي المديد (عند الأطفال 25000 - 500000 وحدة دولية يومياً). تتجلى العلامة التشخيصية للتسمم المزمن بتورم حمض tender مؤلم في العظام الطويلة. يُحدث أيضاً القَهَم، والآفات الجلدية، فقدان الشعر، ضخامة الكبد والطحال، ودمة الخليمة، نزف وتوعك عام. يتراكم الفيتامين A بشدة (يخزن في الكبد والدهن) وتأخذ آثاره أسابيع حتى تزول. تحجم معظم حالات التسمم بالفيتامين A عن إعطاء الأسهات كميات كبيرة من ريت كبد السمك لأطفالنا اعتقاداً منهم أن ذلك مفيد لهم.

تسبب الجرعات المفرطة المرمية أيضاً ازدياد تعرض الأغشية البيولوجية والطبقة الخارجية من الجلد للتقشر peel. إن المثال المتطرف في هذه الحالة هو مُستكشف القطبية Antarctic الجائع في عام 1913 الذي أكل كبد كلاب زلاجة الأسكيمو.

¹ Shearman J C 1978 Vitamin A and Sir Douglas Mawson. British Medical Journal 1:283

² Shearman J C 1978 Vitamin A and Sir Douglas Mawson. British Medical Journal 1:283

فيتامين C: حمض الأسكوربيك

Vitamin C: ascorbic acid

يؤدي عوز حمض الأسكوربيك إلى البُـع³ *scurvy*، الذي يتميز بنزوف حَبَرية *petechial*، أورام دموية، نزف اللثة (عد وجود الأسنان) وفقر الدم. يمتلك مكاناً بارزاً في تاريخ التدابير العلاجية.

شاع البُـع بشدة منذ آلاف السنين، لا سيما بين البحارة في رحلاتهم الطويلة. ولقد أبحر الطبيب جيمس لند Dr. James Lind في عام 1753، تجربة علاجية بسيطة ذات شواهد simple controlled therapeutic trial على 12 بحاراً مصابين بالبُـع المتقدم. كان النظام الغذائي نفسه لهم جميعاً وكانوا يعيشون على جانب السفينة نفسها في البحر. قسمهم إلى أزواج وعالج كل زوج منهم بأسلوب مفصل بشراب التفاح، حمض السلفوريك، ماء البحر، الخل، طبخة دوائية من الثوم، الخردل، البسم ونبات المر *myrrh*، وبرتقالتين وليمون *lemon*. شفي الزوج الذي تلقى البرتقال والليمون وعادوا إلى خدمتهم خلال أسبوع، بينما تحسّن قليلاً روح واحد فقط من الباقين، وهو الزوج الذي أخذ شراب التفاح. لقد تم التأكيد المتكرر على نجاعة البرتقال والليمون في الرقاية والشفاء من البُـع، وقامت البحرية البريطانية في آخر الأمر بتخصيص حصة منتظمة من عصير الليمون، ولكن لسوء الحظ استبدلت في حينها بعصير الليم⁴ (Lime) الأرخص الذي يحتوي كمية غير كافية من حمض الأسكوربيك للوقاية من البُـع عموماً.

الوظيفة Function

يحتاج حمض الأسكوربيك لأجل تخليق الكولاجين. يُعد عاملاً مُحْتَرِلاً (مضاد تأكسد) أيضاً ويلعب دوراً في جملة الأكسدة - الاختزال واحتثات المؤكسّـدات (الجنور الحرة)

³ يصاب الإنسان (والمُـقَدَّمات *primates* الأخرى: أغلى رُـبِّ الثدييات)، بخسبر عينا، حمش فاكهة إديانا، نابض، تستصيع الحيوانات الأخرى تخليق حمض الأسكوربيك.

⁴ يستعمل عموماً مصطلح "الخمر *limey*" من قبل البحارة الإنكليز؛ لكنه متروك الآن ويستعمل فقط في استراليا.

تغذوية، ويعطى داخل الوريد في الحالات الإسعافية الخطيرة مثل متلازمة فيرنكه كورساكوف، عندما يسبب صدمة تأقية، فيجب أن يُعطى حقناً على مدى 10 دقائق (أو يُعطى عضلياً).

الكوبالامين (B₁₂): راجع الفصل 29

حمض الفوليك (B₉): راجع الفصل 29

البيريدوكسين (B₆) *Pyridoxine* هو نعيم إنزيمي يشمل نازعات الكربوكسيل (*decarboxylases*) من أجل نقل الأمين *transamination* وله علاقة بالعديد من العمليات الاستقلابية. أما متطلبات البالغ الطبيعية منه فهي حوالي 2 ميلي غرام يومياً. يعطى البيريدوكسين كمعالجة دوائية لعلاج بعض الأخطاء الاستقلابية الخلقية المعتمدة على البيريدوكسين، ومنها البيلة الهوموسيستينية، فقر الدم الوراثي الحديدي الأرومات *hereditary sideroblastic anemia* وفرط أوكسالات البول البولي. قد يتعرض عوز البيريدوكسين بالأدوية مثل الأيرونيزايد، الهيدرالارين، السلامين؛ يقي البيريدوكسين بمقدار 10 ميلي غرام يومياً من تطور التهاب الأعصاب المحيطي بدون تداحل مع الفعل العلاجي.

استعمل البيريدوكسين أيضاً في بعض الحالات التي تتضمن التوتر السابق لحيض، القيء الحملي، داء الإشعاع بجرعات قد تزيد أحياناً عن 100 ميلي غرام/يومياً. قد يكون التعرض لجرعات عالية صاراً، فمثلاً قد يسبب اعتلالاً عصبياً حسياً، لا يمكن أن يبرأ.

النياسين (B₃) *Niacin*، (حمض النيكوتينيك، نيكوتيناميد) هو جزء أساسي في نعيم نازعة الهيدروجين I و II *codehy-* *drogenase*، ولذا فهو موجود في كل حلقة حية. يستعمل في بعض أنواع فرط شحميات الدم، راجع الفصل 25.

لا تحدث الآثار الضائرة بالجرعات المعيارية من النيكوتيناميد. يسبب حمض النيكوتينيك، الذي يتحول إلى نيكوتيناميد، توسع أوعية محيطي مع بيع *flushing* مزعج وحكة، وقد يغمى على المريض.

المباشر) لكنه أقل فعالية من زُرْقَةُ الميثيلين *methylene blue* (كلوريد الميثيل ثيونين). يُعطى كلاهما فموياً، وريدياً أو عضلياً. يمكن أن تسبب الجرعات المفرطة من زُرْقَةُ الميثيلين ميثيموغلوبينية الدم (بتشبه الإريثيمات المعتمدة على NADPH).

قد تخرض ميثيموغلوبينية الدم بالأدوية المؤكسدة: السلفوناميدات، النترت، النترات (قد تحدث أيضاً بماء الشرب)، البريماكين، المخدرات الموضعية، الدابسون، التروهورانتوين، التروبروسيد، مضاهات الفيتامين K، الكلورات، الأنيلين، التروبيزين. ثمة حالات إسعافية نادرة ينفع فيها إعطاء زُرْقَةُ الميثيلين 1 ميلي غرام/كيلوغرام داخل الوريد ببطء خلال 30 دقيقة. (ينافس حمض الأسكوربيك مباشرة مع السبب الكيميائي ولكن لا يكفي ذلك في الحالات الوخيمة، التي تعدُّ الوحيدة التي تحتاج معالجة).

في الشكل الخلقي *congenital*، يفيد إعطاء زُرْقَةُ الميثيلين فموياً مع حمض الأسكوربيك أو بدونه لعدة أيام أو أسابيع. تحوّل زُرْقَةُ الميثيلين البول للأزرق وقد تهيّج التراكيز العالية السبيل البولي، لذا يجب أن يكون مدحول السوائل عالياً عند استعمال جرعات كبيرة.

سلفاموغلوبينية الدم *Sulphaemoglobinaemia* لا يمكن معالجتها بالأدوية. وربما تنتج عن السلفوناميدات، النترت والنترات.

فيتامين D، الكالسيتيوم، الهرمون الدرقي،

الكالسيونين، الفسفونات الثنائية، العظم

Vitamin D, Calcium, parathyroid hormone, calcitonin, bisphosphonates, bone

ترتبط هذه العوامل بقوة مع بعضها وسوف تناقش معاً.

VITAMIN D فيتامين D

يتضمن الفيتامين D عدداً من المركبات ذات العلاقة البيوية مع السنيول وله خصائص بيولوجية متشابهة إذ يقي من أدواء عَوَزِ الفيتامين D أو يشفيها وهي: الرَّخَد *rickets* وتلين العظم. تتضمن الأشكال الهامة ما يلي:

المنتجة بأسلوبٍ داخليّ المنشأ أو في البيئة، مثل دحان السمارة (راجع الفيتامين E).

دواعي استعمال حمض الأسكوربيك

Indications for ascorbic acid

- الوقاية والشفاء من البُخ *scarvy*.
- تخمض البول (نادراً ما يكون ملائماً).
- ميثيموغلوبينية الدم *methaemoglobinemia*، من أجل خواصه كماسل مُحَقَّرِل (راجع أدناه).
- الرُّكام *Coryza*: ربما تنقص الجرعات الكبيرة (1 غرام أو أكثر يومياً) من حمض الأسكوربيك (المتطلب التعوي) اليومي 60 ميلي غرام) من وقوع الرُّكام ووخامته. إن التجارب المعول عليها في هذا المرض صعبة والنتائج غير حازمة. لتبرير استعمال مثل هذه الجرعات عند السكان، يجب أن تظهر منفعة سريرية، إضافة للاعتداد الاحصائي؛ والضرر غير المعتد به. هذا لم يتحقق بعد.

الآثار الضائرة Adverse effects

قد تسبب الجرعات العالية اضطراباً في النوم، الصداع، والانزعاج المعوي. يطرح حمض الأسكوربيك جزئياً في البول دون تبدل ويستقلب جزئياً إلى أوكسالات *oxalate*. أما الجرعات فوق 4 غرامات يومياً، التي تؤخذ لفترات طويلة رغبة في الوقاية من الركام فقد تزيد من تركيز الأوكسالات البولية مما يكفي لتشكيل حصيات أوكسالاتية. قد يؤرث *precipitate* الإعطاء داخل الوريد لحمض الأسكوربيك لنوب انحلال الدم *haemolytic attack* عند المصابين بعَوَزِ نازعة هيدروجين الغوكوز -6 فسفات *glucose 6 phosphate* *(G6PD) dehydrogenase*.

ميثيموغلوبينية الدم

METHAEMOGLOBINAEMIA

مادة مُحَقَّرِلَةٌ يُحتاج إليها لتحويل الميثيموغلوبين (حديديك: حديد ثنائي التكافؤ) إلى أكسي هيموغلوبين (حديدوز: حديد ثنائي التكافؤ) عندما يتشكل ما يكفي منها تسبب اختلالاً خطيراً في القدرة على حمل الأوكسيجين الدموي. إن حمض الأسكوربيك غير سام (يعمل بالاختزال

• D₂ أو إرغو كالسيفيرول (كالسيفيرول) يصطنع بالتشعع فوق البنفسجي من الإرغوستيرول.

• D₃ أو كولي كالسيفيرول يصطنع بالتشعع فوق البنفسجي لـ 7- ديهيدروكوليستيرول؛ هو الشكل الموجود في الغذاء الطبيعي ويتشكل في الجلد.

يصبح فيتامينا D₂ و D₃ أكثر فعالية عبر زوج من تفاعلات إضافة الهيدروكسيل الهيدروكسلة hydroxylation هما: (a) 25 هيدروكسيل في الكبد، و (b) 1- ألفا هيدروكسيل في الكلية (تحت مراقبة هرمون الدرقية PTH) ليشكلا 1- ألفا - 25 ثنائي هيدروكسي كولي كالسيفيرول؛ وهو الشكل الطبيعي الفعال من الفيتامين D، يتوافر باسم كالسيتريول Cacitriol. يكون تفاعل ألفا هيدروكسيل الكلوي النهائي محدود السرعة وغير كاف بوجود مرض كلوي، أما إعطاء طلائع بيولوجية أقل فعالية فيكون مسؤولاً عن نقص النجاعة.

ولذا فقد أُدخل الشكل 1- ألفا - الهيدروكسيلي Hydroxylated (1- ألفا- هيدروكسي كولي كالسيفيرول) ألفا كالسيدول (One Alpha)، الذي يتطلب فقط اهدركسلة في الكبد ليصح 1- ألفا - 25 ثنائي هيدروكسي كولي كالسيفيرول (كالسيتريول calcitriol). ولذا يكون ألفا كالسيدول (والكالسيتريول أيضاً) فعالاً في فشل الكلية لأنه يتجاوز مرحلة الهيدروكسلة الكلوية المعيبة. يوصى باستعماله بسبب فاعليته potency غير الاعتيادية ونجاعته efficacy عند البالغين بجرعة الصيانة المعتادة وغالباً ما تكون 0.25 - 1 ميكروغرام/يوم فحسب.

إضافة لذلك ثمة تفاوت بنوي بين الفيتامين D₂ و D₃ ديهيدروتاكيرول ستيرول (Tachyrol, ATIO) الذي يتفعل بيولوجياً أيضاً بالهدركسلة في الكبدية.

الميزات Advantages تتضمن ميرات ألفا كالسيدول وديهيدروتاكسيتريول البدء السريع ومدة التأثير السريرية القصيرة (عدة أيام) مما يجعله ملائماً للإحكام السريع لكالسسيوم البلازما، كما في قصور الدريقات Parathyroid. لا تكون مثل هذه العوامل مناسبة عند الرغبة بالإحكام البطيء لكالسسيوم البلازما (أسابيع) بالفيتامين D₂ و D₃ في حال التدبير

العلاجي الاعتيادي لعوز الفيتامين D.

الأفعال Actions إن أفعال الفيتامين D معقدة. إذ يُعزز الفيتامين D النقل الفعال (امتصاص) لكالسسيوم وبالتالي الفوسفات من الأمعاء، ويسيطر، مع هرمون الدرقية Parathormone على تمعدن العظم ويعزز عود امتصاص الكالسسيوم والفوسفات من النسيات الكلوية. يرتفع تركيز الكالسسيوم البلازمي. ثمة تلكؤ بعد جرعة D₂ أو D₃ بحوالي 21 ساعة قبل بدء الأثر المعوي، وربما ينجم ذلك عن الزمن اللازم لتحويله الاستقلابي إلى أشكال أكثر فعالية. لكن يكون التلكؤ مع الكالسيتريول الفعال بيولوجياً ساعتين فحسب.

تمتلك الجرعة المفردة الكبيرة من الفيتامين D آثاراً بيولوجية قد تصل إلى ستة شهور (بسبب الاستقلاب والخرن). لذا يتراكم هذا العامل، فقد تعطي الأم القلقة على ابنها جرعة مفرطة من الفيتامين D لتصح عظامه قوية مما قد يسبب له سمية خطيرة.

دواعي الاستعمال Indications. يستعمل الفيتامين D لوقاية من الرخد ولعلاجه وكذلك لجميع أنواع تلين العظام، وللمعالجة العرضية لبعض حالات قصور الدريقات Para-thyroid والصدفة Psoriasis أيضاً.

رخص الكالسيتريول للتدبير العلاجي لتخلل العظم التالي للإيلاس. لما كان هاك امتصاص معيب لكالسسيوم من المعى gut في تلين العظم الثانوي للإسهال الدهني أو مرض كلوي لذا غالباً ما يُحتاج لمقادير كبيرة من الفيتامين D لتمرر الامتصاص.

يجب أن يترافق استعمال الفيتامين D كمعالجة دوائية عموماً برصد كالسسيوم البلازما.

1.0) Dose and preparations الجرعة والمستحضرات

مكروغرام = 40 وحدة). يمكن الوقاية من عوز الفيتامين D البسيط بإضافة فموية من 10 مكروغرام (400 وحدة) من الأرغو كالسيفيرول يومياً. يُعد عوز الفيتامين D شائعاً عند الآسيويين الذين يستهلكون خبزاً خالياً من القشور وعند المسنين الذين يعيشون بمفردهم؛ يمكن الوقاية من عوزه بأخذ إضافة فموية من الأرغو كالسيفيرول 20 مكروغرام (800

والأدوية FAD في الولايات المتحدة بأن المدخول القوت المُنقى fortified diet بإضافات الفيتامين D يجب أن لا يزيد عن 400 وحدة يومياً.

لا يتحمل المصابون بالساركويد sarcoidosis الفيتامين D وقد لا يتحملون أيضاً الكمية الصغيرة جداً الموجودة في النظام الغذائي الطبيعي، وكذلك المقدار الذي يجري تخليقه في جلدهم بتأثير ضوء الشمس. قد ينجم عدم التحمل into-lerance عن الإنتاج المفرط من الكالسيترول (راجع أعلاه) من البلاعم macrophages المفعلة بالإنترفيرون؛ يُعكس فرط الإنتاج بالكورتيكوستيرويد الذي يستعمل في معالجة فرط الفيتامين D الوخيم.

إن تناول الأدوية التي تخرض الإنزيمات عند المصابين بالصرع قد تطور تلين العظام أو الرخد (الأطفال). وقد ينجم ذلك عن زيادة التحريض الإنزيمي الذي يزيد استقلاب الفيتامين D ويسبب عوزه، أو قد يكون هناك تثبيط لأحد أنواع الهيدروكسنة Hydroxylations التي تزيد الفعالية البيولوجية.

معالجة اضطرابات الكالسيوم والعظم

Treatment of calcium and bone disorders

نقص كالسيوم الدم HYPOCALCAEMIA

تعطى غلوكونات الكالسيوم calcium gluconate حقناً في نقص كالسيوم الدم الحاد، الذي يتطلب معالجة مجموعة من محلول 10%، بمقدار 10 - 20 ميلي لتر حوالي 2 ميلي لتر بالدقيقة ويتابع بالتسريب المستمر داخل الوريد بمقدار 40 ميلي لتر (9 ميلي مول) باليوم مع رصد كالسيوم البلازما. يجب أن لا يعطى عضلياً لأنه مؤلم ويسبب التنحرج. يمكن أن يعطى غلوبيونات الكالسيوم calcium glubionate حقناً عضلياً عميقاً عند البالغين.

من أجل الاستعمال المزمن، كما في قصور الدريقات، يُحتاج إلى الألفاكالسيدول أو الكالسيترول. يزداد الكالسيوم الغذائي Dietary بإعطاء غلوكونات الكالسيوم (توافر

وحدة) يومياً. يتطلب عَوَز الفيتامين D الناجم عن سوء الامتصاص المعوي أو المرض الكبدي الموس إعطاء الفيتامين D بجرعاته الفارماكولوجية، مثل أقراص الأروغوكالسيترول حتى 1 ميلي غرام (40000 وحدة) يومياً. يُلحَر الأثر المضاد للرُخد antirachitic effect للفيتامين D من شهر واحد إلى شهرين ويعكس التركيز البلازمي للكالسيوم الجرعة المعطاة قبل أيام أو أسابيع. إن تبديل تواتر الجرعة غير مطلوب.

وقد يتطلب نقص الكالسيوم في الدم في قصور الدريقات hypoparathyroidism جرعات من الأروغوكالسيترول تصل حتى 2.5 ميلي غرام (100,000 وحدة) يومياً لتحقيق كلس الدم السوي لكن نصعب معايرة الجرعة وقد يأخذ فرط كالسيوم الدم الناجم عن الجرعة المفرطة أسابيع حتى يبرأ. لذا تفضل مشتقات الفيتامين D التحليلية، أي ألفاكالسيدول alfacalcidol والكالسيترول لأنها ذات بدء سريع ومتوازن للتأثير rapid onset and offset of action مما يسهل تضيق كالسيوم الدم. قد يُحتاج أيضاً لإضافة الكالسيوم فموياً.

يجب وصف ألفاكالسيدول alphacalcidol والكالسيترول calcitriol، لكن ليس الأروغوكالسيترول، إذا تطلب مريض مصاب بعلّة كلوية معالجة بالفيتامين D (راجع ما سبق).

إن الكالسيوتريرول calcipotriol وتاكالستول Taca-cleitol هما من مضاهنات الفيتامين D وتوافران على شكل كريمات ومراهم لمعالجة الصدفية Psoriasis (الفصل 16).

أعراض الجرعة المفرطة Symptoms of overdose تنجم عن ارتفاع مفرط في كالسيوم الدم بصورة رئيسية. تتضمن الآثار العامة: التوعك، والغثاس، والغثيان، والألم الطنسي، والعطش، والإمساك، وفقد الشهية. تتضمن الآثار المديدة الأخرى التكتلات المنتشرة غالباً في كل مكان من الجسم، والضرر الكلوي وازدياد نتاج الكالسيوم البولي؛ قد تتشكل حصاة كلوية. عندما يزداد الفيتامين D عن 10000 وحدة يومياً عند البالغين لأكثر من حوالي 12 أسبوعاً فإنه يصبح خطيراً.

قد يستأ التسمم بالفيتامين D عن حُسن النية، والإعطاء غير الضروري من قبل الوالدين. لذا تحذر إدارة الأغذية

أقراص فوارة) أو لآكتات الكالسيوم calcium lactate. يرتبط ميسروروكسيد الألومينيوم مع الفوسفات في الأمعاء مسبباً نقص الفوسفات في الدم، الذي يسه التشكل الكلوي لأهم مُستقلب فعال ليفيامين D ويعزز على نحو مفيد امتصاص الكالسيوم.

الآثار الضائرة للكالسيوم Adverse effects داخل الوريد قد تكون خطيرة جداً. أما العلاقة المبكرة فهي الشعور بالنخر Tingling في الفم والدفع المنتشر بكل الجسم. إن آثاره الخطيرة على القلب، تحاكي الديجيتال وتآزر معه (وقد يحدث توقف قبسي مميت عند الحيوانات المدججلة) ويُصحح المرضى أن يجتنبوا الكالسيوم داخل الوريد إذا كانوا يتناولون الغليكوريد الديجيتالي (باستثناء نقص كالسيوم الدم الوخيم المصحوب بأعراض). يناهض أثر الكالسيوم على القلب بالوتاسيوم وعلى نحو شبيه بمكس معاكسة counteracted الآثار السمية لبوتاسيوم المصل العالي في فشل الكلية الحاد بواسطة الكالسيوم.

فرط كالسيوم الدم HYPERCALCAEMIA

تُمة حاجة لمعالجة فرط كالسيوم الدم الوخيم المسبب للأعراض سواءً نزع السبب أم لم ينزع؛ يُحتاج عموماً في التركيز البلازمي 3.0 ميلي مول/لتر (12 ميلي غرام/100 ميلي لتر) إلى معالجة طارئة بوجود بيئة سريرية على السمية (بتعاون التحمل الفردي كثيراً).

تدابير مؤقتة Temporary measures

بعد مراعاة الوظيفة القلبية والكلى للمريض، يمكن اتباع التدابير التالية انتقائياً:

- لا بد من المحلول الملحي الفيزيولوجي physiological saline أولاً لتصحيح نقيصة الصوديوم والماء وثانياً لتعزيز الإدرار البولي للصوديوم المرتبط بالكالسيوم في النيب الكلوي الداسي. يجب أن يعطى في البداية 500 ميلي لتر من محلول ملحي 0.9% داخل الوريد كل 4 - 6 ساعات لمدة 2 - 3 أيام ويشتر بمعدل 21 يوماً حتى ينخفض كالسيوم البلازما إلى أقل من 3.0 ميلي مول/لتر ويجب أن يكون المدخول الفموي كافياً. يتطلب التدبير الحرس على توازن

السوائل والكهارل، بما فيها البوتاسيوم. قد يُضاف الفلوروسيميد Furosemide للتدبير حالما يُصحح نفاذ الملح. • ثنائي الفسفونات bisphosphonate (انظر لاحقاً). يسرب الباميدرونات⁵ pamidronate وفقاً (للجدول 1.38)؛ وهو فعال في أنواع مختلفة من اضطرابات فرط كالسيوم الدم. يبدأ انخفاض كالسيوم المصل في خلال يوم أو يومين وينخفض في خلال 5 - 6 أيام ويهدوم لمدة 20 - 30 يوماً. قد تعطى الإيتيدرونات Etidronate داخل الوريد في مرض فرط كالسيوم الدم الحثيث. يبدأ عمله خلال يوم أو يومين وتدمر الحرارة لمدة 3 - 4 أسابيع؛ قد يفيد أيضاً في الداء النقيلي الورمي في العظم. أما الكلودرونات Clodronate (فموي أو داخل الوريد) أو حمض زوليدونيك Zoledonic داخل الوريد فهما دواءان بديلان.

الجدول 1.38: معالجة فرط كالسيوم الدم بالباميدرونات ثابتة الصوديوم disodium pamidronate	
الكالسيوم (ميلي مول/لتر)	باميدرونات (ميلي غرام)
> 3.0	15 - 30
3 - 3.5	30 - 60
3.5 - 4.0	60 - 90
< 4.0	90

تسريب بطيء، أي 30 ميلي غرام في محلول ملحي 250 ميلي لتر تركيز 0.9% لمدة ساعة. تتوقع الاستجابة خلال 3 - 5 أيام.

- الكالستونين calcitonin (راجع أدناه). عندما ينجم فرط كالسيوم الدم جزئياً على الأقل بسبب التحريك من العظم، يمكن استعمال الكالستونين لتنشيط الارتشاف العظمي، وقد يُعزز الإفراغ البولي للكالسيوم. يتطور هذا التأثير خلال بضع ساعات وقد تفقد الاستجابة على مدى بضعة أيام (لكن قد تسترد أحياناً بالاسترويد الكظري).

- إن الستيرويدات القشرية الكظرية adrenocortical steroid، مثل البريدنيزولون 20 - 40 ملغ/يومياً فمويًا، فعالة في أوضاع خاصة؛ إذ تنقص من فرط كالسيوم الدم الناجم عن

⁵ سمي سابقاً أمينو هيدروكسي بروبيدين ثنائي فسفات الصوديوم Aminohydroxy proyllidenediphosphonate, ADP

الحصيات الكلوية، بالإضافة للتدابير العامة (نظام غذائي منخفض الكالسيوم، مدخول عالي من السوائل) بالمدر البولي الثيازيد (مع أو بدون السيترات citrate الرابطة للكالسيوم) والفوسفات الفموية (راجع أعلاه) راجع أيضاً محصي الكلية (راجع الفصل 26).

الهرمون الدرقي PARATHYROID HORMONE

يفعل الهرمون الدرقي بصفة رئيسية على الكلية فيزيد الارتشاف العظمي للكالسيوم؛ يزيد امتصاص الكالسيوم من الأمعاء، على نحو غير مباشر، حيث يبه التحليق الكلوي لمركب 1-ألفا 25-ديهيدروكسي كوليكالسيوم (راجع الفيتامين D). ويريد معدل إعادة تشكيل العظم (المعدن والكلوجين)، ويزيد فعالية الخلية العظمية؛ بجرعاته العالية، يدعم التوازن الإجمالي للارتشاف (فعالية ناقضة للعظم osteoclast) ويرفع تركيز الكالسيوم البلازمي (وانخفاض الفوسفات) ولكن يدعم بجرعاته المنخفضة توازن تشكل العظام (فعالية بانية للعظم osteoblast).

الكالسيونين CALCITONIN

الكالسيونين هو هرمون بيتيدي ينتج من الخلايا C في الغدة الدرقية (عند الثدييات). يعمل في العظام (بتثبيط نقص العظم osteoclast) وينقص معدل تقلب العظم، وينقص من عود امتصاص الكالسيوم والفوسفور في الكلية، يستحصل عليه من مصادر طبيعية (الخنزير، السلمون، الأنقليس) أو يُخلق صناعياً. يتفاوت العمر النصفى بحسب مصدره؛ أما العمر النصفى للكالسيونين الإنساني فهو 10 دقائق. تتطور الأضداد ولاسيما نحو الكالسيونين الخنزيري وتُستعمل neutralise تأثيره؛ لذا يفضل الكالسيونين سلمون التحليقي (سالكاتونين Salcatonin) في الاستعمال المطول؛ قد ينجم فقدان تأثيره عن التنظيم النازل للمستقبلات. يستعمل الكالسيونين (تحت الجلد، عضلياً أو داخل الأنف) ليضبط فرط كالسيوم الدم (التأثير السريع). ويستعمل في داء باجيت paget العظمي (يفرح الألم، وانضغاط الأعصاب، مثل العصب القحفي السمعي)، ألم السرطان القيلي العظمي،

التسمم بالفيتامين D (الذي يكون ناجماً عن فرط الامتصاص المعوي للكالسيوم) وينقص من الساركويد بآثره المحور للمرض بصفة رئيسية). قد يكون السترويد فعالاً في فرط كالسيوم الدم الناجم عن الخباثات إذ يستجيب المرض نفسه كما في لمفوما الورم النقي. لا يستجيب معظم المصابين بفرط الدرقية.

• تعد الفوسفات phosphate وريدياً سريعة الفعالية ولكنها تحفز الكالسيوم بترسيب الفوسفات والكالسيوم في العظم والأنسجة الرخوة وتثبط فعالية ناقضات العظم، يجب أن تستعمل عندما تفشل الطرق الأخرى.

• الإيديئات الثلاثية الصوديوم Trisodium edetate (وهي مكافئ علاجي للإيديئات الثنائية الصوديوم) تعطى داخلوريد، وهي تخلب الكالسيوم ويُفرغ المركب الخامل بالترشيح الكيبي. على الرغم من أن فعاليتها سريعة فقد تسبب ضرراً كلوياً.

• يعدّ الديال dialysis سريعاً وفعالاً، وربما يُحتاج إليه في الحالات الوحيدة أو المرافقة للفشل الكلوي.

تعدّ هذه التدابير المذكورة أعلاه مؤقتة فقط، وتعطى المرصعة لمعالجة السبب.

الاستعمال المديد Long-term use

إن فوسفات سيلولوز الصوديوم sodium cellulose phosphate (كالسيسورب Calcisorb) هي مادة أيونية مبادلة فموية تمتلك ألفة خاصة للكالسيوم. إذ ترتبط مع الكالسيوم القوتسي dietary في الأمعاء وتطرح الكالسيوم المرتبط في البراز. تستعمل هذه المادة عند المصابين بفرط امتصاص الكالسيوم والذين يطورون فرط كالسيوم البول والحصيات الكلوية.

ترتبط أيضاً الفوسفات اللاعضوية، مثل sodium acid phosphate (فوسفات ساندوز) التي توحد فموياً مع الكالسيوم في الأمعاء.

فرط كالسيوم البول HYPERCALCIURIA

قد يُنقص كالسيوم البول عند المرضى الذين يشكلون

وتحلل العظم التالي للإياس.

تأثيراته الضائرة Adverse effects تتضمن الأرجية،
الغثيان، التقيؤ والتخثر في الوجه واليدين.

الفوسفونات الثنائية BIPHOSPHONATES

الفوسفونات الثنائية هي مضاهات غير مُحَلِّمَة تخليقية من
البروفوسفات، يُستبدل بذرة الأوكسيجين المركزية في بنية
P-O-P ذرة كربون لتعطي مركب P-C P.

الأفعال Actions: هذه المركبات خالبة chelators فعالة
للكالسيوم تستهدف بسرعة السطوح المعدنية للعظم المعرضة
في الأحياء in vivo، ويمكنها أن تُطلق بالارتشاف العظمي
بناقصات العظم released by boneresorbing osteoclast، مما
ينجم عنه تثبيط وظيفة ناقصة العظم واستماتة ناقصة العظم
osteoclast apoptosis. تثبط الفوسفونات الثنائية (البيدروونات،
كلودروونات، إيتيدروونات، باميدروونات، ريزيدروونات،
تيلودروونات وروليدروونات) فعالية ناقصات العظم ووظيفتها،
وربما تنبه مباشرة التشكل العظمي بواسطة بانيات العظم
osteoblasts. ترتبط بقوة أيضاً مع بلورات هيدروكسي
آباتيت Hydroxy apatite crystals، ويمكن أن تثبط بجرعاتها
العالية تمعدن العظم. لا تتعلق الجرعات التي تؤثر على تمعدن
العظم بنجاحاتها المضادة للارتشاف. ثمة تفاوت واسع بين هذه
المركبات وفي قدرتها على تثبيط الارتشاف السببي نسبة إلى
تثبيط تمعدن العظم يجب مثلاً إعطاء الإيتيدروونات Etidronate
دورياً للوقاية من زوال التمثل demineralisation، بينما لا
يتدخل الأليندروونات alendronate، المتاح حديثاً، مع التمثل
بجرعاته المضادة للارتشاف العظمي ويمكن استعماله باستمرار.

الحرائك الفارماكولوجية Pharmacokinetics. تمتص
الفوسفونات الثنائية على نحو عسير بعد ابتلاعها الفموي
ويضعف امتصاصها بالطعام، والمشروبات والأدوية التي
تحتوي على أملاح الكالسيوم، المغنسيوم، الحديد وأملاح
الألمنيوم. يُضمّن جزء من مس الفوسفونات الثنائية الممتصة في
العظم؛ ويخرج الجزء الباقي دون تبدل عن طريق الكليتين.
عندما يجري تضمينها في الهيكل، تطلق الفوسفات الثنائية فقط

عندما يرتشف العظم خلال التقلب turnover. قد تعطي
فمويّاً أو داخل الوريد.

الاستعمالات Uses. ثمة ثلاثة أنواع من الفوسفونات
الثنائية (البيدروونات، إيتيدروونات، ريزيدروونات) مرخصه حالياً
في المملكة المتحدة لمعالجة تخلل العظم (إن الزوليديونات فعال
أيضاً)، وتستعمل المركبات الأخرى في داء باجت paget
العظمي، وفرط كالسيوم الدم الناجم عن السرطان
(باميدروونات، كلودروونات، زوليديونات). قد ترفع
الفوسفونات الثنائية أيضاً من أجل الأداء الورمية التي
انتشرت إلى العظم؛ توحي البينات أن الكلودروونات فمويّاً
والباميدروونات وريدياً فعالان في الوقاية الثانوية من النقائل
العظمية الناجمة عن ورم الثدي وسرطان الثدي.

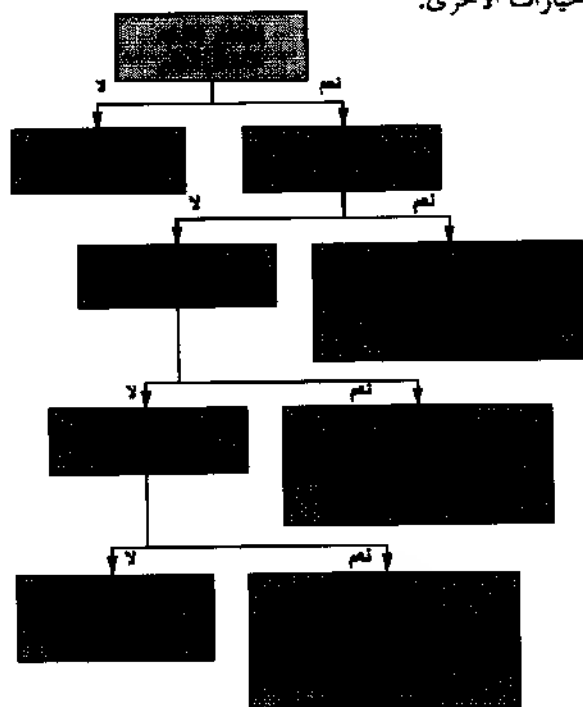
الآثار الضائرة Adverse effects تتضمن الآثار الضائرة
الاضطرابات المعدية المعوية، مع التهيج المريئي والتي تُعد
مشكلة ولاسماً بالأليندروونات. لذا يجب إعطاؤها قبل الطعام
بحوالي 30 دقيقة على الأقل، يبقى المريض منتصباً خلال هذه
المدة، يمكن أخذ الأليندروونات أسبوعياً (70 ملي غرام) بدلاً
من الاستعمال اليومي (10 ميلي غرام)، ويجب تصحيح
اضطرابات الكالسيوم واستقلاب المعادن (مثل غور الفيتامين
D، الخلل الوظيفي للهرمون الدرقي PTH) قبل البدء
بالفوسفات الثنائية. قد يحدث ألماً عظمية متزايداً (إضافة
للتفريغ)، كسوراً (الجرعة العالية، بالاستعمال المطول فقط)
نتيجة روال تمعدن العظم.

تخلخل العظم OSTEOPOROSIS

تخلخل العظم هو نقص غير طبيعي في كمية العظم، لكن
هنا، حدة طبيعية تنعكس كتلة العظم المنخفضة بقصان
كثافة قياسات المعدن العظمي. غالباً ما تحدث عند النساء بعد
الإياس وعند المرضى الذين يتناولون الكورتيكوستيرويدات
المديدة. يجب نفي الأسباب المستبطنة مثل فرط الدرقية وفرط
الدرقات Parathyroid وقصور العدد التناسلية (في كلا
الحسين) قبل البدء بالمعالجة.

يجب أن يُصان السكان المعرضون لاحتظار تخلخل العظم

اللوئاسي ليس لديه تاريخ شخصي أو عائلي لسرطان الثدي أو موانع استعمال أخرى واللوئاسي يرغب عاتوفة المعالجة. يُعد الرالوكسيفين *Raloxifene* 60 ميلي غرام يومياً الميسور التكلفة خياراً جاذباً مع المريد من البنات الطويلة الأمد. هو ناهض انتقائي لمستقبل الإستروجين يمكن استعماله من دون معارضة ومن دون ازدياد ظاهري في اختطار سرطان الثدي أو السرطان البطانى الرحمي.



الشكل 1.38: الوفاة من تحلل العظم
 Mansou, Harvard Medical School and the New England
 Journal of Medicine

معالجة تخلخل العظم .Treatment of osteoporosis

عادة ما نبدأ بالمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT أو الفسفونات الشائبة، وإذا كان هذا غير ملائم، فقد يستعمل الكالسيوم/فيتامين D أو الكالسيوم/فيتامين D مع الراكسيفين. إضافة لذلك، فإن الكالسيوم/فيتامين D فعال في تفريخ الألم حتى عند الكسر الفقري

مثل المسنين، الأشخاص الذين يلازمون منازلهم، المدحول
كاف من الكالسيوم والفيتامين D. إن إضافة الكالسيوم إلى
الظام الغذائي (غلوكونات الكالسيوم، كربونات الكالسيوم،
هيدروكسي آباتيت، منترات، مالات) تنقص من فقدان
العظم الصافي عندما يكون المدحول غير كاف أي أقل من
800 ميلي غرام/يوم، ويصحح بالأرغوكالسيفيرول 10
مكروغرام (400 وحدة) من طريق الفم في عوز الفيتامين D.

ينجم تخلل العظم التالي للإياس عن عَوَز الغدد التناسلية؛ يمكن الوقاية منه. تعاني امرأة واحدة من كل 4 نساء في الستين من عمرها وامرأة واحدة من كل اثنتين في السبعين من عمرها من كسر تخلل العظم في المملكة المتحدة.

- الإستروجين Oestrogen يوقف هذه العملية بإنقاصه الارشاف العظمي.
- البروجستوجين progestogen يوقف هذه العملية بزيادة تشكيل العظم، لكن تكون المنفعة العلاجية أقل مما هي بالإستروجين.

نشط الإستروجين فقد العظم المتعلق بالعمر الذي يحدث عند معظم النساء بعد الإياس. توحى الدراسات المُشاهدة observational studies بأن استعمال الإستروجين ينقص من اختطار الكسر الفقري بما يقارب 50% ومن كسر الورك بحوالي 25 - 30%. بالمقابل يزيد الإستروجين من اختطار السرطان البطاني الرحمي عشرة مرّات، الذي يتناقص بإضافة البروجستوجين. لذا فإن توليفة الإستروجين والبروجستوجين تشكل ركناً رئيسياً في معالجة تخلخل العظم التالي للإياس؛ تثبط هذه التوليفة فقدان العظم السريع الذي يحدث بسرعة بعد الإياس ويجب أن تستمر لسنوات.

يَعُدُّ الاستعمال المديد مشكلة أكبر، ويزداد اختطار سرطان الثدي (أقل من الضعف)، الترابط مع مدى الاستعمال. إنَّ المُرشح الملائم لهذه المعالجة هو جزء صغير من النساء ما بعد الإياس المصابات بتخلل عظمي أو قلة العَظْم الموثقة (نقص كثافة العَظْم) أو ازدياد اختطار تخلل العَظْم عند النساء، (تاريخ شخصي أو عائلي لكسر غير رضحي أو المدخنات الحاليات، أو النساء مع مُتَسَبِّ كُتلة الجسم BMI > 22)

بثلاثة أشهر عندما تفضل المسكنات الأخرى.

الكسر fracture هو النتيجة الهامة لتخلخل العظم ويظهر (الجدول 2.38) بيئة تدعم نموعة التداخلات المختلفة.

الجدول 2.38: مجاعة الدخلات المضادة للكسر عند النساء المصابات بتخلخل العظم التالي للإياس: الدرجات المرضية			
الورك HIP	غير فقري nonvertebral	العمود الفقري spine	
أ	أ	أ	أليندرونات Alendronate
أ	ب	أ	كالمسترون Cacitonin
أ-ع	أ	أ	كالمسترون Cacitriol
ب	ب	أ	كالمسيوم Calcium
أ	أ	أ-ع	الكالمسيوم + الفيتامين د calcium + vitamin D
ب	ب	أ	الإيتيدرونات الخلقية Cyclic etudronate
أ	-	-	مُحصنات الورك للمعالجة بالإعاضة الهرمونية HRT
ب	أ	أ	التعريض العياني Raloxifene
ب	أ-ع	أ	رالكسيفين Raloxifene
أ	أ	أ	الريزيدرونات Risedronate
أ-ع	أ-ع	أ-ع	التيبولون Tibolone
ب	ب	أ-ع	الفيتامين د Vitamin D

الدرجة أ، تحليل ميتا للتجارب المعشاة ذات الشواهد أو لتجربة واحدة معشاة ذات شاهد، أو على الأقل دراسة ذات شاهد مصممة دون تعشية؛ الدرجة ب، نوع آخر من الدراسة التجريبية، أو دراسات غير تجريبية المصممة جيداً على الأقل (مثل الدراسات المقارنة، الدراسات الترابطية، ودراسات الحالات والشواهد. الدرجة ث، بتقدير من لجنة خبراء/أو السلطات ذات الآراء وأو الخبرة السريرية. أ-ع: غير موضحة. استمدت هذه المعطيات من جمعية الأسنان والعظام والكلية الملكية لأطباء. Data form the Royal College of Physicians and the Bone and Tooth Society.

lactic treatment عند المرضى الذين يأخذون ما يعادل 7.5 ميلي غرام برنديرون أو أكثر كل يوم لمدة ثلاثة أشهر أو أطول، وهو إلزامي عند الذين يزيد عمرهم عن 65 عاماً. يجب أن تعطى معالجة لتخلخل العظم عندما يأخذ المريض معالجة من الكورتيكوستيرويد لمؤازرة كسر رضحي منخفض. قد ينقص الاستعمال المديد للكورتيكوستيرويدات الإنشائية من كثافة معدن العظم ويضع المرضى في أخطار. إن خيارات الوقاية والمعالجة هي: الإعاضة الهرمونية (HRT عند النساء، والنستوستيروون عند الرجال)، الفوسفات الشائبة والكالسيترون.

تلين العظم OSTEOMALACIA

ينجم تلين العظم عن عوز الفيتامين D الأولي والثانوي. أما في الحالات الثانوية، أي المرض الكلوي أو سوء الامتصاص فإن الجرعات العالية من الفيتامين D قد تكون مطلوبة. قد تسبب المعالجة المديدة ببعض الأدوية المضادة للصرع تلين العظم (راجع الفيتامين D).

داء باجت العظمي PAGET'S DISEASE OF BONE

يتصف هذا المرض بازدياد الارتشاف العظمي والتشكل العظمي (تقلب عظمي) بأكثر من 50 مرة من الطبيعي، وبالنتيجة يكون هناك عظم كبير، وعائي، مشوه، مؤلم وقابل للكسر.

تُعدّ الفُسْفُونات الثنائية (إيتيدرونات، باميدرونات، تيلودرونات) فعالة بسبب تثبيطها للتشكل البلوري وللمو والذوبان، مثل الذي يجب أن يحدث في معدن العظم وإزالة هذا المعدن. تتعلق الاستجابة بالجرعة والهدأة بعد مساق course قد يدوم حتى سنتين. ألقى الكالستينونين (الذي يثبط الارتشاف العظمي) بالفوسفات الثنائية ولكنه مفيد لإنقاص الحريان الدموي العظمي قبل العملية.

فيتامين E توكوفيرول

Vitamin E: tocopherol

ربما تكون وظائف الفيتامين E هي التقاط أو كنس scavenge الجذور الحرة المحدثة بالعمليات الاستقلابية الطبيعية

الكورتيكوستيرويد المُحرّض لتخلخل العظم Cortico-

steroid - induced osteoporosis يحدث المعدل الأكبر لفقدان العظمي خلال الأشهر 6 - 12 الأولى من استعمال الكورتيكوستيرويد. يجب مراعاة المُعالجة الوقائية prophy-

- Paget's disease of bone. *New England Journal of Medicine* 336: 558-566.
- Editorial 1962 Arctic offal. *British Medical Journal* 1: 855
- Eastell R 1998 Treatment of postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 338: 736-746.
- Fraser D R 1995 Vitamin D. *Lancet* 345: 104-107
- Greenberg E R, Sporn M B 1996 Antioxidant vitamins, cancer and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine* 334: 1198-1190
- Humphrey J H, Rice A L 2000 Vitamin A supplementation in young infants. *Lancet* 356: 422-424
- Manolagas S C et al 1995 Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. *New England Journal of Medicine* 332: 305-311
- Manson J E, Martin K A 2001 Postmenopausal Hormone-Replacement Therapy. *New England Journal of Medicine* 345: 34-40
- Meydani M 1995 Vitamin E. *Lancet* 345: 170-175
- Relston S H 1992 Medical management of hypercalcaemia. *British Journal of Clinical Pharmacology* 34: 11-20
- Seeman E 2002 Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 359: 1841-1850
- Spector T D, Sambrook P N 1993 Steroid osteoporosis. *British Medical Journal* 307: 519-520
- Willett W C, Stampfer M J 2001 What vitamins should I be taking, doctor? *New England Journal of Medicine* 345: 1819-1824

و بمواد موجودة بالبيئة، مثل الهيدروكربون، وللوقاية من هجمات الدهون عديدة الاشباع في الأغشية الخلوية مع إنتاج أذية خلوية. استعرفت حديثاً متلازمة عوزية؛ تتضمن الاعتلال العصبي المحيطي مع التآكل السخاعي المخيف؛ وفقر الدم الانحلالي عند الخُدج Premature infants.

قد تنفع المعالجة الدوائية بالأسيتات ألفا توكوفرول (Ephynal) tocopheryl acetate في المضاعفات العصبية العضلية للركود الصفراوي cholestasis الخلقي وفقد الثروتين الشحمي بيتا من الدم abetalipoproteinemia.

Vitamin K فيتامين ك

راجع الفصل 28.

دليل القراءة الإضافية

GUIDE TO FURTHER READING

- Bates C J 1995 Vitamin A. *Lancet* 345: 31-35
- Bushinsky D A, Monk R D 1998 Calcium. *Lancet* 352: 306-311
- Cooper C, Eastell R 1993 Bone gain and loss in premenopausal women. *British Medical Journal* 306: 1357-1358
- Delmas P D, Meunier P J 1997 The management of



